

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Max Schwab.

DIE OPERATIVE "SHUNT-ENZEPHALO-MYELOPATHIE"

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sigrid Waßhausen

aus Berlin

1967

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Max S c h w a b

Die operative "Shunt-Enzephalo-Myelopathie"

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sigrid W a ß h a u s e n

aus B e r l i n

Dekan: Professor Dr. med. Alfred N. Witt
Referent: Priv. Doz. Dr. med. Hermann Michel
Korreferent: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c.,
Dr. med. vet. h. c., Dr. med. h. c. Hans Freiherr von Kress



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 15. September 1967

Inhaltsübersicht

1. EINLEITUNG	Seite
1.1. Portocavale Shunt-Operation	5
1.2. Lebercirrhose und "Shunt-Enzephalopathie"	
ohne operativ angelegten Shunt	6
nach operativ angelegtem Shunt	7
1.3. Lebercirrhose und "Shunt-Enzephalo-Myelopathie"	
ohne operativ angelegten Shunt	8
nach operativ angelegtem Shunt	10
1.4. Häufigkeit der Hirn- und Rückenmarks- beteiligung	
"Enzephalopathie"	16
"Myelopathie"	18
1.5. Pathophysiologie und Elektroenzephalographie (EEG)	
Leberfunktionsproben und Elektrolythaushalt ..	19
Ammoniak im Serum	19
Säure-Basenhaushalt	20
Aminosäuren	20
EEG	21
1.6. Therapie	23
1.7. Pathogenese	
"Enzephalopathie"	24
"Myelopathie"	25
1.8. Pathologische Anatomie und Histologie	
Gehirn	26
Rückenmark	28
2. FRAGESTELLUNG	29
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
3.1. Krankengut	29
3.2. Krankheitsverlauf seit der Operation	
bei Patienten ohne EEG-Veränderungen zur Zeit der Untersuchung	30
bei Patienten mit EEG-Veränderungen zur Zeit der Untersuchung	32

	Seite
3.3. Klinische Untersuchungen	
internistisch einschließlich	
Laboratoriumsuntersuchungen	35
neurologisch einschließlich EEG	
Patienten ohne EEG-Veränderungen	37
Patienten mit EEG-Veränderungen	38
3.4. Fall - Bericht	
Verlauf	40
Sektion	45
4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	
4.1. Patient mit "Shunt-Enzephalo-Myelopathie"	48
4.2. weitere untersuchte Patienten	55
5. ZUSAMMENFASSUNG	57
6. LITERATURANGABEN	58

1. EINLEITUNG

1.1. Portocavale Shunt-Operation

Die portocavale Anastomose dient zur Entlastung des Pfortaderkreislaufes bei Pfortaderhochdruck, der durch intrahepatischen Block (Lebercirrhose) bzw. extrahepatischen Block (Pfortaderthrombose) hervorgerufen werden kann.

Die portocavale Anastomose wurde zum ersten Mal 1877 von Eck am Hund durchgeführt. Tansini legte 1902 die portocavale End- zu Seit-Anastomose beim Hund an, und 1911 führten Jerusalem und Franke die Seit- zu Seit-Anastomose ebenfalls beim Hund durch (s. Ekman et al.¹⁾).

Die ersten erfolgreichen Shunt-Operationen beim Menschen wurden um 1950 ausgeführt (Blackmore²⁾, Rousselot³⁾, Linton⁴⁾, Walker⁵⁾, Jahnke⁶⁾). Die meisten portocavalen Anastomosen hatte damals Blackmore aufzuweisen, und bei seinen postoperativen Kontrolluntersuchungen beobachtete er, daß der größte Teil der lebenden Patienten ein aktives Leben führte und viele von ihnen ihren Lebensunterhalt selbst verdienten.

1952 berichtete Blackmore⁸⁾ zum ersten Mal über neurologische Veränderungen bei vier Patienten unter 186 Shuntoperierten. Diese Tatsache führt zu der Fragestellung über, neurologische und psychiatrische Veränderungen bei Lebererkrankungen mit und ohne Shunt-Operation.

Die verschiedenen "neuropsychiatrischen" Symptome teilen Zieve et al.⁹⁾ ein in

1) akute

2) akute rezidivierende

3) chronisch rezidivierende

4) chronisch permanente Shunt-Enzephalomyelopathie.

zu 1) Hiermit ist das Leberkoma gemeint; zu 2) die Patienten haben nur wenige Koma-Episoden; zu 3) es zeigen sich entweder wiederholte oder prolongierte Episoden mit neurologischen und psychiatrischen Veränderungen; zu 4) die Patienten weisen bleibende Nervenzellschäden auf.

1.2. Lebercirrhose und "Shunt-Enzephalopathie"

1.2.1. ohne operativ angelegten Shunt

Die Bedeutung von neurologischen und psychiatrischen Symptomen bei akuter Gelbsucht war schon Galen (131-200 n.Chr.) und Celsus (30 n.Chr.) bekannt. Die Humoralpathologie, die einen Einfluß der Leber auf Persönlichkeit, Benehmen und physische Gesundheit postulierte, herrschte bis zum Ende des 18. Jahrhundert. 1761 beschrieb Morgagni das Präkoma. Es folgten Aufzeichnungen von Budd (1845) und Copland (1858) ^{8,10}). 1947 berichtete Zillig ^{12,13}) ausführlich über neurologische und psychiatrische Störungen bei Lebererkrankungen. Er unterschied das Coma hepaticum, das sich nach vorübergehender Besserung wiederholen kann, und Störungen im Extrapyrimal-System, die häufig mit der Schwere der Lebererkrankung zunahmen. Daneben fanden sich euphorisch-dysphorische Verstimmungszustände, amnestisches Syndrom und delirante Zustandsbilder (ähnliche Berichte von Gaupp ¹⁴) und Stadler ¹⁵)).

1953 faßten Adams und Foley ¹¹) die neurologischen Störungen beim Leberkoma zusammen: Verwirrung, Lethargie, bizarres Benehmen, "flapping tremor", ungewöhnliche Langsamkeit und Unsicherheit in Bewegung und Sprache, Dysarthrie, gesteigertes Reflexniveau, positiver Babinski-Reflex (auch in frühen Stadien), häufige Rigidität.

1954 berichtete Sherlock ¹⁶) über einige Lebercirrhotiker mit chronischer "portal systemic" Enzephalopathie. Seitdem wurde viel über "Enzephalopathien" bei Lebercirrhotikern geschrieben ^{10,17-22}). Noch zahlreicher sind jedoch die Berichte über "Enzephalopathien" nach portocavalen Anastomose-Operationen. Hierzu äußerte sich Burgmann ²³), er wäre überzeugt, daß auch bei nicht operierten Lebercirrhotikern zerebrale Störungen in der gleichen Art gefunden würden, vorausgesetzt, man durchforschte diese Gruppe ebenso wie die um 100 : 1 kleinere der Shunt-Operierten.

1.2.2. nach operativ angelegtem Shunt

Das Anlegen einer portocavalen Anastomose beim Hund führte nach Proteinfütterung zu neurologischen Störungen (Hahn et al. 1892²⁴). Dieses Phänomen, Fleischintoxikation genannt, untersuchten 1932 Balo und Korpassy²⁵) näher.

Bewußtseinsveränderungen mit neurologischen Störungen beim Menschen, ähnlich dem Leberkoma, wurden von Mc Dermott und Adams 1954²⁶) als Folge einer portocavalen Anastomose beschrieben: Ein 69jähriger Patient wurde 5 1/2 Wochen nach der Operation desorientiert, urininkontinent und hatte mehrere Episoden von Stupor bis einschließlich Koma. Die Autoren betonten, daß die Leber nur diffus fettig infiltriert gewesen sei.

Sherlock¹⁶) beschrieb 1954 unter fünf Patienten mit Lebercirrhose und "portal systemic encephalopathy" einen 42jährigen Patienten, der diese Episoden geistiger Verwirrung ein Jahr nach einer portocavalen Anastomose-Operation entwickelt hatte. Im folgenden Jahr beobachteten Hurwitz und Allison²⁷) einen 52jährigen Lebercirrhotiker mit portocavalen Anastomose, der bald nach der Operation einige Verwirrungszustände zeigte, an die er sich nur schwach erinnern konnte. Summerskill und Davidson¹⁰) stellten vier Patienten mit "neuropsychiatrischen" Komplikationen nach portocavalen Anastomose vor. Sie hoben folgende wichtigen klinischen Erscheinungen hervor: Bewußtseinsstörungen, beginnend mit Hypersomnie und Umkehr des Schlafrhythmus, Persönlichkeitsveränderungen, Affektlabilität, Amnesie, Desorientierung in Zeit und Raum, Sprech- und Schreibstörungen, Störungen im motorischen System (pyramidal und extrapyramidal), "flapping tremor", Rigidität.

Cachin²⁸) stellte der klassischen Beschreibung der "Encephalopathie" mit langsam träge werdendem Bewußtsein, Apathie und Umnachtung eine mehr durch Verhaltensstörung charakterisierte Beschreibung gegenüber (unlogische und stupide Handlungen, z.B. urinieren aus dem Fenster).

In Deutschland wiesen Stroebe 1955²⁹) und Reinbold 1956³⁰) auf Verwirrtheitszustände nach portocavalen Shunt-Operationen

nen hin. Die Berichte folgen in immer kürzeren Abständen. (1956:31), 1957: 32-4), 1958: 35), 1960: 36), 1961: 37-43), 1962: 44-6, 1963: 21,47-9), 1964: 50-9).

1.3. Lebercirrhose und "Shunt-Enzephalo-Myelopathie"

Die neurologischen und psychiatrischen Veränderungen bei der sogenannten Shunt-Enzephalopathie nach spontanen Kolateralen⁶⁰⁻²⁾ oder chirurgisch induzierten Shunts sind hinreichend beschrieben. Auch die pathologische Anatomie des Gehirns wurde näher untersucht. Mit bleibenden Veränderungen im Rückenmark dagegen sind zur Zeit nur wenige Fälle klinisch diagnostiziert und noch weniger sind pathologisch-anatomisch untersucht. Auf diese Fälle mit Pyramidenbahnschädigung soll näher eingegangen werden, da wir dieser kleinen Zahl von Fällen eine Beobachtung aus dem eigenen Krankengut hinzufügen können.

1.3.1. ohne operativ angelegten Shunt

Die aus der Literatur bekannten Krankheitsfälle werden kurz referiert.

Leigh und Card (1949)⁶³⁾

berichteten über einen 50jährigen Patienten mit "hepatolentikulärer Degeneration", der bis zu seinem 39. Lebensjahr als Seemann gearbeitet hatte. Dann trat plötzlich Hämatemesis auf, die sich in den nächsten 5 Jahren mehrmals wiederholte. Ascites und Ödem wurden behandelt. Dann zeigten sich ein Schwächegefühl im rechten Arm und in beiden Beinen sowie Urininkontinenz. Die Untersuchung ergab Hepato- und Splenomegalie sowie einen beiderseits positiven Babinski-Reflex. Acht Monate später erfolgte Neueinlieferung wegen emotioneller Labilität, Gedächtnisstörungen und verwaschener Sprache. Bei der Untersuchung fiel auf: Anämie, Leuko- und Thrombocytopenie; Hirnnerven nicht pathologisch verändert. Obere Extremitäten: Kraft nur gering abgeschwächt, Tremor vom Extrapyramidaltyp. Untere Extremitäten: mäßige Spastik mit gesteigerten Reflexen, positiver Babinski-Reflex, verminderter Vibrationssinn. Der Patient starb im Koma, das mit einer Bronchopneumonie einherging. Die postmortale Untersuchung zeigte eine noduläre Lebercirrhose. Gehirn und Rückenmark wurden histologisch untersucht (Ergebnis siehe Kapitel 1.8.).

Inose (1952)⁶⁴⁾

veröffentlichte den Fall unter dem Titel "Hepatocerebral degeneration, a special type". Es handelte sich um eine 47jährige Patientin mit 20jähriger Alkoholanamnese, die mit 44 Jahren einen Händetremor und einen unstillbaren Gang

aufwies. Mit 46 Jahren stellte sich ein progressiver Gedächtnisverlust ein; dazu kamen eine Verschlechterung des Ganges und wiederholte Episoden von Bewußtlosigkeit. Bei der Untersuchung gab sie sehr langsame Antworten und war akinetisch. Es fielen auf eine Dysarthrie, schlechte Koordination, athetoide Bewegungen in Händen und Lippen, ein feiner Händetremor, Reflexsteigerung der unteren Extremitäten und ein beiderseits positiver Babinski-Reflex. Nach wiederholten Episoden von Bewußtseinseintrübung und Koma verstarb die Patientin 9 Monate nach Aufnahme. Die Leber war atrophisch und zeigte eine intensive fettige Degeneration. Das Rückenmark wurde nicht untersucht.

Baltzan, Olszewski und Zervas (1957)⁶⁵⁾

Der Patient wurde als Beispiel für eine chronische portocavale "Enzephalopathie" angeführt. Es handelte sich um einen 50jährigen Diabetiker, der 6 Jahre vor seinem Tod einen "verschwommenen" Blick, 5 Jahre vorher Doppeltsehen, progressive Sprachschwierigkeiten und eine leichte Ataxie aufwies. Ein Jahr später erfolgte die Aufnahme ins Krankenhaus wegen zweier Anfälle von Bewußtlosigkeit mit tonischer Versteifung und nachfolgender Taubheit des linken Beines. Die Untersuchung ergab Splenomegalie, Facialisschwäche links, Parese des linken Beines, bilateralen Knöchelklonus, einen links positiven Babinski-Reflex, Intentionstremor und Rebound-Phänomen. Eine leichte Leberstörung wurde mit Labortesten nachgewiesen.- In den folgenden Jahren verstärkten sich die Symptome, der Patient wurde semikomatös und verstarb. Die Leber zeigte Atrophie und wenige Narben vom postnekrotischen Typ. Es fanden sich Ascites, Ösophagusvarizen und eine Verlegung der Pfortader durch einen kalzifizierten Plaque. Gehirn und Rückenmark wurden histologisch untersucht (Ergebnis siehe Kapitel 1.8.)

Pant, Bhargava, Singh und Dhanda (1963)⁶⁶⁾

Ein 48jähriger Patient hatte vor 20 Monaten wegen Ascites, Beinödemen sowie biotisch nachgewiesener Lebercirrhose (mit Splenomegalie und prominenten Abdominalvenen) Salz- entzug, Diuretica und eine hohe Proteindiät verordnet bekommen. Ascites und Ödeme verschwanden in wenigen Wochen. Es begannen jedoch Episoden von Desorientierung, Verwirrung, abnormem Benehmen, gefolgt von tiefem Benommensein. Heilung erfolgte durch Salzentzug und Proteinrestriktion auf 20 g pro Tag. Vor 6 Monaten traten eine zunehmende Schwäche sowie eine Steifheit in den Beinen auf, ohne Parästhesien oder Schmerz. Der Patient wurde bettlägerig. Bei der Untersuchung war er geistig klar, zeigte eine ausgeprägte spastische Parese der Beine, bilateralen Knöchelklonus und beiderseits positiven Babinski-Reflex. Hirnnerven, Kleinhirnfunktion waren normal, desgleichen Schmerz-, Berührungs-, Lage- und Vibrationssinn. Der Patient lebte zur Zeit des Berichtes.

Liversedge und Rawson (1966)¹³⁵⁾

Fall 1)

Ein 37jähriger Patient erhielt wegen mehrmaliger Haematemesis 1954 eine Splenektomie. 1961 begann er, oft zu stolpern, bemerkte eine Schwäche in den Beinen. Die Sprache wurde

"verwaschen". Dazu kam ein "flapping tremor". 1962 erfolgte Einlieferung ins Krankenhaus. Die Beine zeigten eine extreme Spastik mit bilateralem Knie- und Knöchelklonus. Unter 40 g Protein und 1 g Neomycin pro Tag verschwanden Tremor und Dysarthrie. Sogar die Spastik schien herabgesetzt. Im Oktober 1962 verstarb der Patient an einer apoplektischen Blutung in Pons und Mittelhirn (Sektion von Hirn und Rückenmark siehe Kapitel 1.8.).
Fall 2)

Ein 41jähriger Mann hatte 1958, 63 und 64 mehrere ikterische Schübe. Nach dem letzten Mal erholte er sich nicht, war müde und lustlos. Seine Sprache wurde verwaschen, die Beine steif. Man fand einen erhöhten Tonus der unteren Extremitäten sowie lebhaftes Sehnenreflexe und einen positiven Babinski-Reflex. Besserung erfolgte nach Proteineinschränkung und Neomycin-Gabe. Der Patient lebte zur Zeit des Berichtes.

1.3.2. nach operativ angelegtem Shunt

Zieve, Mendelson und Goepfert (1960)⁹⁾ berichteten erstmalig über zwei Fälle von operativ induzierter Shunt-Enzephalomyelopathie mit spastischer Paraplegie der Beine.

Fall 1)

Ein 53jähriger Mann wurde wegen wiederholter Episoden von "Protein-Koma" und spastischer Paraplegie der Beine eingeliefert. Er hatte vor 20 Jahren die erste Hämatemesis und erhielt deshalb eine Gastro-Enterostomie. 5, 10 und 11 Jahre danach zeigten sich wiederholt schwere Episoden von oberer Magen-Darm-Blutung, die in den folgenden drei Jahren vermehrt auftraten. Es wurde eine Billroth II-Magenresektion ausgeführt und bioptisch eine Lebercirrhose nachgewiesen. Nachdem in den nächsten 3 Jahren zweimal Hämatemesis auftrat, wurde -17 Jahre nach der ersten Blutung - ein portocaval Shunt angelegt. 2 Wochen danach traten folgende Symptome auf: Perioden von Bewußtlosigkeit, schwankender Gang bei normalen Reflexen. Die Sprache war "Kauderwelsch". Eine Besserung erfolgte nach Absetzen von Barbituraten und Gabe von Proteinhydrolysaten. 18 Monate nach der Operation begannen wiederholte Episoden von Tremor und Somnolenz, besonders nach hoher Proteindiät. Der Patient erholte sich nach Proteineinschränkung, hatte aber trotzdem noch leichte Episoden von Verwirrung und Tremor. 23 Monate nach der Operation bemerkte der Patient Gleichgewichtsstörungen beim Gehen und Stehen. Zwei Jahre und 7 Monate nach der Operation zeigte die Untersuchung: Splenomegalie, Ascites, Ödeme, spastische Paraplegie der Beine. Hirnnerven, Kleinhirnfunktion, tiefe und oberflächliche Sensibilität waren nicht verändert. Als Therapie wurden verabreicht 20-30 g Protein und parenteral Vitamin B. Der Patient konnte die Zehen noch bewegen. Nach einer Protein-Eulage fiel er in ein tiefes Koma mit nachfolgender, nun kompletter Paralyse der Beine. Die nächsten 12 Monate brachten viele Episoden von Präkoma und Koma, auch mit Stuhl- und Urinkontinenz. Das letzte Koma erfolgte nach der Perforation eines Magengeschwürs. Der Patient verstarb. (Sektion von Hirn und Rückenmark siehe Kapitel 1.8.)

Fall 2)

Ein 38jähriger chronischer Alkoholiker mit spastischer Paraplegie der Beine hatte vor 6 Jahren erstmals Hämatemesis. Die Leberbiopsie zeigte portale Cirrhose. Röntgenologisch fand sich ein Duodenalulkus. 6 Monate später wurde eine Hämorrhoidektomie durchgeführt. Ein Jahr später diagnostizierte man einen erheblichen Ascites sowie Ödeme, die nicht auf konservative Therapie ansprachen. Deshalb wurde eine portocavale Anastomose angelegt. 6 Monate nach der Shuntoperation hatte der Patient Hämatemesis und Melaena. Man fand ein Duodenalulkus und Symptome einer Polyneuritis, Taubheit und Prickeln der Hände, abgeschwächte Reflexe, Harnverhaltung. Etwa 1 1/2 Jahre nach der Anastomose-Operation erlitt der Patient erneut eine massive Hämatemesis. Man fand ein Duodenalulkus. 2 Jahre nach dem Shunt zeigte sich erneut ein blutendes Duodenalulkus. Man führte eine Magenresektion durch. Der Patient erholte sich. 2 1/2 Jahre nach der Anastomose-Operation hatte er Gelbsucht, Melaena und Ascites. Er war oft somnolent und lethargisch. Die Therapie erfolgte mit Natriumglutamat sowie Diuretica zur Ascitesausschwemmung. 4 Jahre nach der Shunt-Operation fanden sich Blut im Stuhl, eine schlechte Leberfunktion und bizarres Verhalten. 5 Jahre nach der Operation erhob man folgende Anamnese: Seit 3 Monaten waren Schwierigkeiten im Gleichgewicht aufgetreten, dann zunehmende Schwäche in beiden Beinen. Seit 1 Woche waren eine progressive Paralyse beider Beine, Urin- und Stuhlinkontinenz vorhanden. Der Patient erschien bei der Aufnahme schlecht ernährt, lethargisch und konnte nicht aufrecht sitzen. Man stellte Gelbsucht, Ödeme und Ascites sowie eine spastische Paraplegie der Beine fest. Diese spastische Paraplegie und die Inkontinenz blieben trotz 20 g Protein pro Tag und Vitamin-B-Gaben. Der Tod des Patienten trat nach 9 Coma- bzw. Präcoma-Episoden ein. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Witts, Jones und Andrews (1962)⁶⁷⁾

berichteten über einen 32jährigen Schulmeister, der mit 14 Jahren eine akute fieberhafte Erkrankung (Hepatitis ?) durchgemacht hatte. Mit 24 Jahren stellten sich Hämatemesis und wiederholt Melaena ein (laparoskopisch: grobknotige Lebercirrhose). Mit 27 Jahren erfolgte eine Tannersche Deportalisation, wenige Monate später eine portocavale Shunt-Operation. 6 Monate nach dieser Operation entwickelte sich eine progressive spastische Paraplegie der Beine. Sie blieb stationär bis zum 32. Lebensjahr. Dann wies der Patient nach einer Halsentzündung Schläfrigkeit, Ödeme sowie einen erhöhten Harnstoff-Wert im Serum auf. Er starb in kurzer Zeit an einer schweren Urämie. Die Sektion ergab eine Bronchopneumonie und eine akute Glomerulonephritis; Untersuchung des Rückenmarkes siehe Kapitel 1.8.

Kissel et al. (1962)⁶⁸⁾

beobachteten einen Fall, der therapeutisch zu beeinflussen war. Eine 49jährige Lebercirrhose-Patientin hatte im Dezember 1958 zweimal eine schwere Hämatemesis, im Dezember 59 einen dekompensierten Ascites und Melaena. Sie erhielt im Februar 60 eine latero-laterale portocavale Anastomose, wonach der Ascites verschwand. Im November 60 fiel die

Patientin in ein vorübergehendes Koma. Besserung nach Arginin- und Vitamin B-Gabe. Im Februar 62 wurde eine spastische Paraplegie der Beine diagnostiziert. Sie hatte vor 6 Monaten begonnen und sich progressiv verschlechtert. Die Beine konnten nicht auf dem Bett ausgestreckt werden. Es fand sich eine diskrete Bewußtseinstörung. Hirnnerven, Kleinhirnfunktion und Sensibilität waren normal. An den oberen Extremitäten fanden sich "flapping tremor" und Rigidität, an den unteren Extremitäten lebhaftige Sehnenreflexe mit seitengleich positivem Babinski-Reflex. Nach sofortiger Behandlung (siehe Kapitel 1.6.) schwand die Verschattung des Bewußtseins und "der Kranke konnte wieder gehen". Neurologisch waren noch vorhanden lebhaftige Sehnenreflexe, ein beiderseits positiver Babinski-Reflex. Nur die Spastik war verringert.

Pant et al. (1963)⁶⁶⁾

stellten einen 24jährigen Mann vor, der ein Jahr vor der Einlieferung dreimal eine Hämatemesis erlitten hatte. Er wies eine Splenomegalie, eine biotisch gesicherte portale Lebercirrhose sowie Ösophagusvarizen auf. 9 Monate vorher wurde eine portocavale Anastomose ausgeführt mit "stürmischem" postoperativen Verlauf. Deshalb intensive Antibiotika- und Steroidgabe. 2 Wochen vorher hatten sich Gehschwierigkeiten und "schwache" Beine bemerkbar gemacht. Intellekt, Hirnnerven, Kleinhirnfunktion und Sensorium waren intakt. Der Muskeltonus war normal, Knie- und Knöchelgelenksreflexe seitengleich gesteigert. Pyramidenbahnzeichen fanden sich in beiden unteren Extremitäten. Die Proteinzufuhr hatte am Tag 20 g nicht überschritten, da der Patient Vegetarier war. Nach Proteinerhöhung kam der Patient in ein Präkoma und Koma. Die spastische Paraplegie der Beine blieb während einer dreimonatigen Beobachtung progressiv.

Scobie und Summerskill (1964)⁶⁹⁾

hatten eine Besserung der Symptome nach Proteinreduktion zu verzeichnen. Ein 63jähriger Patient mit 20jähriger Alkoholanamnese hatte im Juni 1960 Hämatemesis und Melaena. Der Nachweis von Ösophagusvarizen und Lebercirrhose führte zum Anlegen einer portocavalen Seit- zu Seit-Anastomose. Am 9. postoperativen Tag fielen auf: ein ausdrucksloses Gesicht, Foetor hepaticus, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie und ein beiderseits positiver Babinski-Reflex. Dazu kam eine Apathie, die in den folgenden Wochen nachließ. Einige Wochen nach der Operation erhielt der Patient 50 g Protein/Tag, nahm eine Halbtagsbeschäftigung auf und erschien schwatzhaft und inakkurat. 6 Monate nach der Operation begannen Episoden von Schläfrigkeit, Verwirrung und Stupor, von denen sich der Patient nach 2 Tagen proteinfreier Diät erholte. In den folgenden Monaten schlief er oft ein und zeigte eine verwaschene Sprache. Seit Mai 62 bestanden Schwierigkeiten beim Gehen, manchmal Harninkontinenz. Im Mai 63 war sein Gang steif ohne Mitschwingen der Arme. Es ergab sich ein Tonusanstieg der Extremitäten, ein rhythmischer Tremor der Hände und eine Paraplegie der Beine vom "Pyramidaltyp". Die Leberfunktion war verschlechtert. Nach Proteinreduktion und Neomycingabe besserten

sich Dysarthrie, Bewußtseinslage und Gang innerhalb von 4 Tagen. Auch eine rechtsseitige Schwäche in Gesicht und oberen Extremitäten verschwand. Unverändert blieben jedoch die verstärkten Sehnenreflexe in den Beinen und der positive Babinski-Reflex.

Gaag und Que (1964)⁷⁰⁾

Auch hier soll eine Besserung nach Therapie eingetreten sein. Ein 32jähriger Patient hatte im Mai 1957 eine schwere Blutung in den Magen-Darmtrakt erlitten. Nachgewiesen wurden histologisch eine Lebercirrhose, röntgenologisch Ösophagusvarizen. Daraufhin legte man eine portocavale End- zu Seit-Anastomose an. Nach vorübergehender Verschlechterung der Leberfunktion wurde der Patient in gutem Zustand bei eiweißarmer Diät entlassen. Im November 58 fanden sich Müdigkeit, Verwirrung, Desorientierung sowie eine stark gestörte Leberfunktion. Nach eiweißarmer Diät verschwanden die psychischen Veränderungen. Seit 1959 gab der Patient Schwierigkeiten beim Laufen an. Die Füße schiefen ein, sodaß er häufig stolperte. Die Beine wurden allmählich steifer, sodaß der Patient nur mühsam mit Krücken laufen konnte. Im August 60 ergab die neurologische Untersuchung: Hirnnerven und Sensorium nicht gestört, spastische Paraplegie der Beine (symmetrisch gesteigerte Reflexe, Patellar- und Fußkloni beiderseits sowie ein beiderseits positiver Babinski-Reflex). Die Therapie mit Eiweißentzug und Neomycin verlief nach Angabe der Autoren erfolgreich. Der Patient klagte noch über Müdigkeit und Gehstörungen. Noch dreimal erfolgte die Aufnahme im Präkoma oder Coma. Dabei klagte der Patient über Schläfrigkeit, Doppeltsehen, einen verschwommenen Blick und Tremor. Im November 62 trat eine Steigerung der Armreflexe und des Armtonus hinzu. Behandelt wurde weiterhin mit Neomycin und Vitaminen. Im Oktober 63 hatte die Steifheit der Beine abgenommen, die Reflexe waren weniger lebhaft (kein spontaner Klonus mehr). Der Patient konnte in einem Papierhandelsgeschäft weiterarbeiten.

Drake und Patterson (1964)⁷¹⁾

Bei einem 47jährigen Mann wurde wegen Ascites und Hämatemesis bei biliärer Lebercirrhose 1954 eine portocavale Seit- zu Seit-Anastomose und 5 Wochen später eine Splenektomie durchgeführt. 1960 traten wiederholte Anfälle von Bewußtlosigkeit, Dysarthrie sowie Ödeme auf. Eine Besserung erfolgte nach Proteinrestriktion. Im Januar 1961 traten bei freier Diät wieder Bewußtlosigkeit, Dysarthrie und Fußödeme auf. Hinzu kam eine progressive Schwäche der Beine. Von April bis Juli 62 machten sich wieder einzelne Episoden von Bewußtlosigkeit bemerkbar. Der Patient litt an Sprach- und Schreibstörungen. Er konnte nur mit Hilfe von Krücken laufen. Die Schwäche in den unteren Extremitäten war links mehr als rechts ausgeprägt, die Sehnenreflexe beiderseits gesteigert. Die Spastik der unteren Extremitäten blieb im Laufe von mehr als einem Jahr unverändert. Durch Proteineinschränkung ließen sich komatöse Zustände verhindern.

Stables et al. (1965)¹³⁶⁾

Ein 51jähriger Ingenieur erhielt wegen Hämatemesis bei post-nekrotischer Lebercirrhose unbekannter Ätiologie im November 1963 eine portocavale End- zu Seit-Anastomose. 1964 konnte er sich schlecht konzentrieren, war vergesslich und schlaflos. Vorübergehende Besserung erfolgte mit Proteineinschränkung (70 g/Tag) und 4 g Neomycin/Tag. Trotz stärkerer Proteineinschränkung traten Tremor, Ödeme und Foetor hepaticus auf. Das Ammoniak im Blut war erhöht. Das EEG zeigte Delta-Wellen in allen Ableitungen. Es fanden sich Zeichen einer spastischen Paraplegie (Schwäche der unteren Gliedmaßen, erhöhte Sehnenreflexe, ein beiderseits positiver Babinski-Reflex). Sensibilität und Sphincter-Funktionen blieben intakt. 29.7.65 Ileorektale Anastomose. Tremor und Foetor verschwanden. Schriftbild und EEG normalisierten sich. Das Gedächtnis blieb beeinträchtigt. Die Kraft in den Beinen besserte sich. Aber die Spastik und der positive Babinski-Reflex blieben 9 Monate nach der Operation unverändert.

Liversedge und Rawson (1966)¹³⁵⁾

Fall 1)

Ein 41jähriger Mann erhielt 1956 wegen mehrmaliger Hämatemesis eine portocavale Anastomose. 12 Monate später hatte er Schwierigkeiten beim Gehen. Bei Untersuchungen im Jahre 1958 zeigten sich eine Spastik der Beine, erhöhtes Reflexniveau mit anfangs negativem, später positivem Babinski-Reflex. Der Patient starb an einer Hämatemesis. Keine Sektion von Hirn und Rückenmark.

Fall 2)

Ein 33jähriger Mann erhielt wegen mehrmaliger Hämatemesis im März 1957 eine portocavale Anastomose. 4 Monate später begann er, beim Gehen das linke Bein nachzuziehen. Dann wurde das rechte Bein betroffen. 1958 stellte man im Krankenhaus eine schwere spastische Paraplegie der Beine fest (gesteigerte Reflexe, bilateraler Knöchelklonus, beidseits positiver Babinski-Reflex). Das Reflexniveau der Arme war ebenfalls erhöht. Die Sprache erschien verwaschen. Der Patient verstarb 1963. Keine Sektion.

Fall 3)

Ein 37jähriger Patient erhielt wegen Hämatemesis bei portaler Lebercirrhose 1957 eine portocavale Anastomose. 1958 trat eine "Enzephalopathie" auf, von der er sich erholte. Danach begann eine schwere spastische Paraplegie der Beine. Nach rezidivierenden Enzephalopathien verstarb der Patient 1963 nach einer Ileostomie-Operation. Bei der Sektion fand sich vermehrt Kupfer in Gehirn und Leber. Das Rückenmark wurde nicht seziiert.

Fall 4)

Ein 41jähriger Mann erhielt wegen Hämatemesis bei Lebercirrhose 1956 eine lienorenale Anastomose. Bis 1962 ging es ihm gut. Dann wurde sein linkes Bein "schwerfällig" beim Gehen, bald darauf sein rechtes. Man fand einen Foetor hepaticus, eine leicht verwaschene Sprache, Spastik der Beine. Der Vibrationsinn war beeinträchtigt. Bei einer späteren Untersuchung ergab sich eine spastische Tetraparese und eine mäßige Ataxie.

Damit sind die Fälle von Pyramidenbahnaffektionen nach portocavalen Shunt-Operationen aufgezählt, die ausführlich unter den Titeln "Myelopathie" und "Permanente Paraplegie der Beine" in der Literatur beschrieben sind. Bei einer genaueren Durchsicht der Literatur kann man zusätzlich einige, nur nebenbei erwähnte spastische Paraplegien der Beine nach Shunt-Operationen finden, so bei

1) Bonnet et al. (1962)⁷²⁾

Ein 52jähriger Patient entwickelte nach einer portocavalen End- zu Seit-Anastomose eine vorübergehende "Enzephalopathie" und bekam 8 Monate danach eine plötzlich einsetzende spastische Paraplegie der Beine. Sie blieb trotz 18monatiger Proteinrestriktion und Neomycin-Gabe unverändert.

2) Laidlaw und Read (1963)⁷³⁾

Bei einem 52jährigen Patienten traten eine "Enzephalopathie" und bleibende geistige Veränderungen nach einer portocavalen Anastomose auf, die 9 Jahre zuvor durchgeführt worden war. Neben Demenz und Tremor fand sich eine Spastik aller Extremitäten.

3) Gardner et al. (1964)⁷⁴⁾

berichten über eine "Leuko-Enzephalopathie". Bei einer 26jährigen Frau mit portaler Lebercirrhose trat 15 Monate nach einem End- zu Seit-Shunt eine ausgeprägte Spastik in allen Gliedern auf. Die Autoren untersuchten post mortem nur das Gehirn (Kapitel 1.8.)

4) Walker et al. (1965)¹³⁷⁾

Fall a)

Ein 45jähriger Mann entwickelte 18 Monate nach einer portocavalen Anastomose eine spastische Paraplegie der Beine. Die Spastik besserte sich nicht durch eine Ileosigmoidostomie, sondern zeigte 15 Monate postoperativ sogar Zeichen von Progression. Das EEG besserte sich nach der Operation, und man konnte eine uneingeschränkte Proteindiät geben.

Fall b)

Ein 51jähriger Mechaniker mit einer Lebercirrhose alkoholischer Genese zeigte 10 Monate nach einer portocavalen Anastomose eine spastische Paraplegie. Er verstarb am 10. Tag nach einer Ileosigmoidostomie an paralytischem Ileus bei generalisierter Peritonitis. Eine Untersuchung des Rückenmarkes ist nicht erwähnt.

1.4. HÄUFIGKEIT DER HIRN- UND RÜCKENMARKSBETEILIGUNG

1.4.1. "ENZEPHALOPATHIE"

1.4.1.1. bei Lebercirrhose

EEG-Veränderungen fanden sich nach Penin^{s.57)} bei 16 % von 160 Patienten mit Lebercirrhose und spontanen Kollateralen. Gütgemann und Schreiber³⁷⁾ gaben eine Häufigkeit von 17 % an. Terpstra⁵⁹⁾ berichtete, daß sich 10 % der Lebercirrhotiker beim Arzt mit neurologischen und psychiatrischen Erscheinungen melden. Burgmann²²⁾ fand unter 1300 Lebercirrhotikern mit Ösophagusvarizen 15 % mit zerebralen Störungen. Benhamou et al. beobachteten bei rund einem Viertel der Lebercirrhotiker "Enzephalopathien". Es fand sich die gleiche Häufigkeit bei alkoholisch bedingten wie bei posthepatitischen Lebercirrhosen. Die Autoren stellten von der ersten "enzephalopathischen" Episode ab folgende Prognose: 45 % sterben bei der ersten Episode, 35 % sterben im folgenden Jahr, 15 % überleben ein Jahr und länger, 5 % weisen eine rezidivierende Entwicklung auf.

1.4.1.2. bei Lebercirrhose nach Shunt-Operation

EEG-Veränderungen, die nach Penin^{s.57)} bei 18 % von 120 Patienten mit portocavaler Anastomose-Operation auftraten, entsprechen der allgemeinen Häufigkeit von akuten oder chronischen "Enzephalopathien" nach Shunt-Operationen (Dermott, Palazzi⁷⁷⁾: 18 %, Koncz⁴⁴⁾: 15-20 %, Schreiber⁵⁷⁾: 18 %, Mikkelsen⁴⁵⁾: nicht tödlich verlaufende Enzephalopathie: 11 %). Je kleiner allerdings die untersuchte Gruppe war, desto mehr weichen die Ergebnisse voneinander ab⁵¹⁾

	Anastomosen	"Enzephalopathien"	Verhältnis
Walker, Shaldon	50	10	1/5
Read, Sherlock	21	8	1/3
Wantz, Payne	101	22	1/5
Martini	9	6	1/2
Linton	47	11	1/4
Hivet	30	4	1/8

Dazu kommt, daß die Diagnose "Enzephalopathie" von manchen Autoren schon bei geringeren Symptomen gestellt wird oder daß die Diagnose in "Enzephalopathie" und "Coma" aufgeteilt wird.

Die günstigsten Zahlen nannten Rousselot et al.⁴⁹⁾, bei

denen die "Enzephalopathie" als schwere Komplikation nur in 3 % der operierten Fälle auftrat. Sie sahen deshalb hierin unter Berücksichtigung der Grundkrankheit und der Blutungsgefährdung keine Einschränkung zur Indikation für eine Operation.

Über Unterschiede in Hämodynamik, Häufigkeit der Thrombenbildung und die Gefahr von Rezidivblutungen bei den verschiedenen Anastomose-Operationen berichten ^{23,78-82)} verschiedene Autoren. Interessant ist deshalb ein Vergleich der Häufigkeit von "Enzephalopathien" bei den meist angewandten Shunt-Operationen, der spleno-renalen, portocavalen End- zu Seit- und Seit- zu Seit-Anastomose.

A. Splenorenale Anastomose

Hallenbeck et al. ³²⁾ fanden keine neurologischen Veränderungen bei 17 Patienten nach splenorener Anastomose, nahmen aber eine Häufigkeit von 2 % an. Terpstra ⁵⁹⁾ bemerkte eine "Enzephalopathie" nach splenorenalem Shunt unter 72 anastomosierten Patienten. Riddell et al. ⁵⁶⁾ kamen zu dem Schluß, daß anscheinend mehr portocavale als splenorenale Anastomosen zur "Enzephalopathie" führen. Hierzu gab auch Linton ³⁹⁾ eine Aufstellung, die 169 Patienten erfaßte.

postoperativ

	122 splenorenale	47 portocavale Anastomosen
Flap	4 (3 %)	2 (4 %)
Precoma	8 (6,5 %)	5 (10 %)
Coma	5 (4 %)	6 (14 %)

nach 1-12 Jahren

	103 splenorenale	33 portocavale Anastomosen
Flap	4 (3 %)	3 (9 %)
Precoma	18 (17 %)	9 (26 %)
Coma	7 (7 %)	23 (68 %)

B. Portocavale End- zu Seit- und portocavale Seit- zu Seit-Anastomose

Gütgemann und Schreiber ³⁷⁾ beobachteten bei der Seit- zu Seit-Anastomose (mögliche Teildurchströmung der Leber) häufiger ein pathologisches EEG. Schreiber ⁸³⁾ bemerkte, daß die "Enzephalopathien" bei termino-lateralen und latero-lateralen Shunts gleich häufig sind. Mikkelsen ⁴⁵⁾ gab folgende Aufstellung:

Anastomose	Patienten	Enzephalopathie
End- zu Seit	36	3 (9 %)
Seit- zu Seit	36	8 (27 %)

Longmire et al.⁸⁴⁾ hatten dagegen angenommen, daß die neurologischen und psychiatrischen Veränderungen nach End- zu Seit-Anastomosen häufiger auftreten als nach portocavalen Seit- zu Seit- und nach splenorenal Anastomosen.

1.4.1.3. bei Shunt-Operation und nicht cirrhotischen Leberveränderungen

Die meisten Autoren berichteten über anastomosierte Lebercirrhotiker^{37,42,56-7,85)}.

Während die Ecksche Fistel bei Hunden auch ohne Leberstörung zur "Enzephalopathie" führen kann⁸⁶⁻⁷⁾, scheint dies beim Menschen eine Ausnahme zu sein^{26,28,88)}. Deshalb wurde hier als Ursache der "Enzephalopathie" eine Insuffizienz der Leberzellen angenommen.

Bragard⁸⁹⁾ fand nach Shunt-Operationen bei leichter Leberinsuffizienz 10 % Enzephalopathien, bei schwerer Leberinsuffizienz 60 % Enzephalopathien. Hunt⁵³⁾ berichtete über anastomosierte Kranke mit guter Leberfunktion, die meist ein aktives Leben führten, und solche mit schlechter Leberfunktion, die meist ein vorübergehendes Coma oder eine "Enzephalopathie" aufwiesen. Nach Cloche¹⁸⁾ bedingt der Grad der Leberinsuffizienz jedoch nicht die Schwere der Enzephalopathie. Stelzner⁵⁸⁾ fand bei Anastomosierten infolge Leberfibrose keine Enzephalopathie, und nach Koncz⁴⁴⁾ erlitt keiner der Patienten mit stationärer Leberfibrose eine Enzephalopathie.

1.4.2. "MYELOPATHIE"

Über die Häufigkeit der Myelopathie bei Lebercirrhose mit und ohne Shunt-Operation können noch keine Prozentzahlen angegeben werden. Die Myelopathie stellt nach den gegenwärtigen Berichten eine seltene Komplikation dar.

1.5. PATHOPHYSIOLOGIE UND ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE

Die Untersuchungsergebnisse bei Lebercirrhose ohne und nach operativ angelegtem Shunt unterscheiden sich nur wenig, da die funktionellen Verhältnisse ähnlich sind. Ein reduzierter Blutdurchfluß findet sich bei der cirrhotischen Leber, ein stärker reduzierter nach Shunt-Operationen^{81,90-2)}. Kollateralen des Pfortadersystems gibt es auch bei der Lebercirrhose⁶⁰⁻²⁾, dazu intrahepatische Shunts^{62,93)94)}.

1.5.1. Leberfunktion und Elektrolythaushalt

Elektrolytveränderungen¹⁷⁾ fanden sich häufig bei "Enzephalopathien" und bei schweren Lebercirrhosen. Ein Koma durch Störung im Elektrolythaushalt war selten. Der Natrium-Spiegel im Serum (Na i.S.) war oft gesenkt, doch ohne Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Enzephalopathie. Kalium i.S. verhielt sich unterschiedlich. Die Harnstoffkonzentration i.S. war allerdings bei der Hälfte der Lebercirrhosen mit Enzephalopathien erhöht.

Gütgemann³⁷⁾ beobachtete bei operierten und nicht operierten Lebercirrhotikern keine unterschiedlichen Veränderungen im Kohlehydrat-, Wasser- und Elektrolythaushalt. Bei Benhamou et al.¹⁷⁾ war nur die Anzahl der Testanomalien bei Lebercirrhotikern, die mit Enzephalopathie einhergingen, etwas größer.

1.5.2. Ammoniak (NH_3) im Serum

Ein erhöhter NH_3 -Spiegel im Serum bei Leberkrankheiten wurde zuerst von Burchi⁹⁵⁾ beschrieben. Er fand keine eindeutige Relation zwischen klinischer Erscheinung und Ammoniakspiegel. Eine Hyperammonämie beim Lebercoma erwähnten⁹⁶⁻⁹⁾. Dastur et al.⁹⁹⁾ fügten hinzu, daß die zerebrale arteriovenöse Differenz keinen bedeutenden Unterschied zwischen komatösen und nicht komatösen Patienten zeigt. Conn⁶⁰⁾ fand stärker abweichende NH_3 -Werte bei Lebercirrhotikern mit klinischen Zeichen von Kollateralbildung. Der Ammoniakspiegel sollte auch nach Shunt-Operation erhöht sein^{36,100)}.

Bei Lebercirrhotikern mit neurologischen Komplikationen war der NH_3 -Spiegel höher als bei denen ohne neurologische

Störung¹⁶⁾. Demgegenüber stellte Benhamou¹⁷⁾ auch bei Lebercirrhose ohne neurologische Veränderung einen erhöhten NH_3 -Wert fest, während der Ammoniakspiegel bei Enzephalopathien oft normal war. Bei dem gleichen Patienten schien die Ammonämie dem Grad der Bewußtseinsstörung zu folgen. Der Autor bemerkte nur eine lockere Korrelation zwischen dem NH_3 -Spiegel und EEG-Anomalien. Auch Singh et al.¹⁰¹⁾ und Stelzner⁵⁸⁾ waren der Meinung, daß der periphere Ammoniakspiegel nicht immer mit dem neurologischen Zustand übereinstimme.

1.5.3. Säure-Basen-Haushalt

Tyor¹⁰²⁾ nahm als potenzierenden Effekt auf die Tiefe des Komas eine gleichzeitig auftretende Alkalose an. Auch Stabenau¹⁰³⁾ wies im Tierversuch auf die Bedeutung des pH-Unterschiedes beim Ammoniak-Austausch zwischen Blut und Liquor hin. Schwab und Damaschke¹⁰⁴⁾ untersuchten 20 Lebercirrhotiker mit und ohne zerebrale Störungen. Der größere Teil zeigte eine unkompensierte respiratorische Alkalose, der kleinere eine unkompensierte metabolische Alkalose. Wichtig erscheint der Einfluß des pH-Wertes für das System Ammoniak/Ammoniumion, da das physikalisch gelöste NH_3 zum Unterschied vom NH_4 -Ion die Zellmembran frei durchdringt¹⁰⁴⁻⁵⁾ und damit in die Zellen des Gehirns eintreten kann. $\text{H}^+ = k \times (\text{NH}_4^+) / (\text{NH}_3)$. So könnte nach Schwab et al. auch bei gleichbleibender Gesamtkonzentration an NH_3 eine Verminderung der H^+ -Ionenkonzentration zu einer Erhöhung des physikalisch gelösten Anteils im extrazellulären Raum führen. Bei unverändertem intrazellulären pH-Wert wäre auf diese Weise ein NH_3 -Abstrom in die Zelle möglich.

Da nicht bei jeder "enzephalopathischen" Störung ein erhöhter NH_3 -Wert gefunden wird, könnten diese Ausführungen eine zusätzliche Stütze für die Theorie der NH_3 -Genese liefern.

1.5.4. Aminosäuren

Snell und Butt¹⁰⁶⁾ bemerkten beim Leberkoma einen Anstieg von Laktat und Pyruvat im Blut. Dent und Walshe¹⁰⁷⁾ beobachteten Konzentrationsänderungen einer oder mehrere Aminosäuren auch bei relativ leichter Leberschädigung. Die Menge der Aminosäuren in Blut und Urin war erhöht. Im Liquor fiel

besonders eine erhöhte Menge von Glutamin und Methioninsulfoxid auf. Flock¹⁰⁸⁾ vermerkte nach totaler Hepatektomie beim Hund ebenfalls einen Anstieg von Glutamin im Hirngewebe. Walshe¹⁰⁹⁾ berichtete über eine Korrelation zwischen der Schwere der Leberkrankheit und der Störung des Aminosäurestoffwechsels. Bessmann und Bessmann¹¹⁰⁾ beobachteten, daß beim Leberkoma das Gehirn Glutamat abgibt und Ammoniak aufnimmt. Sie glaubten, die Ursache des Komas sei eine Ammoniakvergiftung, die zur Umkehrung der Glutamindehydrogenase-Reaktion mit Bildung von Glutamat im Gehirn führe.

Außerdem wurde beim Leberkoma über eine erhöhte Ausscheidung von Zwischenprodukten des Zitronensäure-Zyklus¹¹¹⁾ und von phenolischen Gruppen wie Tyrosin, Phenylalanin¹¹²⁾ sowie Phenylacetylglutamin¹¹³⁾ berichtet. Renninger et al.¹¹⁴⁾ fanden bei Hunden zwischen einer portocavalen Seit-zu-Seit- und einer End- zu Seit-Anastomose einen Unterschied in der Ausscheidung von Phenolen und Indolen.

1.5.5. Elektroenzephalogramm (EEG)

Das EEG wird als wichtiges Hilfsmittel für die Diagnose der Enzephalopathie aufgeführt^{28,115)}, obwohl keine spezifischen Veränderungen zu erwarten sind. Man kann mit Hilfe des EEGs auch keine Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf geben.

Eine Möglichkeit zur Prognose der Enzephalopathie zeigten allerdings Laidlaw et al.¹¹⁶⁾. Sie gaben 8 mg Morphin und fanden keine EEG-Veränderungen bei lebergesunden und bei cirrhotischen Patienten ohne "Enzephalopathie"-Anamnese. Demgegenüber traten starke Veränderungen bei präkomatösen Patienten auf.

Parson-Smith et al.⁸⁸⁾ sahen diskrete EEG-Veränderungen schon bei Lebercirrhose ohne klinisch nachweisbare "neuropsychiatrische" Symptome, während sich in der Folge eine Parallele zwischen klinischer Verlaufsform und der bioelektrischen Störung entwickelte (siehe auch¹¹⁷⁾). Benhamou et al.¹⁷⁾ fand eine gute Korrelation zwischen der Schwere der Enzephalopathie und den EEG-Anomalien. Für eine gute Beziehung zwischen EEG und klinischem Befund sprachen

auch folgende Untersuchungen:

- 1) Phillips et al.¹¹⁸⁾ riefen bei Patienten mit Lebercirrhose neben neurologischen Störungen auch EEG-Veränderungen durch hohe Dosen Protein, Ammoniumsalze oder Harnstoff hervor.
 - 2) Zieve et al.⁹⁾ sahen nach Gabe von Argininhydrochlorid eine Besserung des EEG gleichzeitig mit dem Verschwinden von Lethargie und Benommenheit.
 - 3) Laidlaw und Read¹¹⁹⁾ bewirkten bei Patienten mit Enzephalopathie eine Besserung des EEG durch Neomycingabe, eine Verschlechterung durch Morphin- und Proteingabe.
- Foley et al.¹²⁰⁾ berichten über EEG-Befunde beim Leberkoma. Im Frühstadium sahen sie paroxysmal bilateral synchrone, symmetrische "high voltage" und langsame Wellen von 1 1/2 bis 3/sec. zwischen oder superponiert auf relativ normale alpha-Wellen. Im späten Stadium ersetzten diese langsamen Wellen die normale Aktivität völlig. Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei Enzephalopathien nach Shunt-Operation (ausgesprochen verlangsamter Grundrhythmus und superponierte Deltawellen von 50 - 60 μ V in allen Ableitungen^{29-31,121)}). Sherlock⁴¹⁾ sah bei 21 Patienten nach portocavaler Anastomose nur 6 normale EEGs. Die Autoren hoben die Verlangsamung der Grundfrequenz hervor und unterschieden

- 1) normal (alpha-Wellen)
- 2) labil (verlangsamt nach hoher Proteindiät)
- 3) generalisiert abnorm a) 6 - 8/sec (Theta)
 b) 4 - 6/sec (Delta)

Gütgemann et al.³⁷⁾ fanden bei 100 anastomosierten Lebercirrhotikern, daß

- | | |
|---|-------------------|
| 1/3 der EEGs vor und nach der Operation | regelmäßig, |
| 1/3 der EEGs nach der Operation | verschlechtert, |
| 1/3 der EEGs nach der Operation | verbessert waren. |

Die Patienten mit portocavaler Anastomose hatten nur eine um 0,1 - 1/sec. langsamere Grundfrequenz. Bahlmann⁵⁰⁾ untersuchte 9 Patienten mit portocavalem Shunt. Er fand bei 8 Patienten ein pathologisch verändertes EEG (mäßige Allgemeinveränderungen, Zwischenwellen von 4-7/sec.). Bei 5 Patienten war das EEG vor der Operation noch normal.

Cloche¹⁸⁾ unterschied folgende EEG-Veränderungen bei "Encephalopathie hepatique"

- 1) langsame unspezifische Rhythmen (Theta-Wellen und intermittierende Delta-Wellen)
- 2) spezielle Veränderungen im Präkoma und Koma
 - a) monomorpher, monorhythmischer Deltarhythmus (eckiges Muster, perfekte Regularität in Form, Spannung und Frequenz), der zuerst intermittierend, dann generalisiert im Coma auftritt (Form bisweilen trapezförmig, selten domförmig abgerundet)
 - b) langsame Spitzen mit triphasischem Muster und positiver Komponente ("ondes triphasiques" nach Bickford und Butt ¹¹⁷⁾).

Cloche¹⁸⁾ sah bei 2 von 38 Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose einen generalisierten Krampfanfall und glaubte an eine Verbindung von Epilepsie und "Enzephalopathie" durch verschiedene Mechanismen bei schwerer Leberinsuffizienz (siehe auch ¹²²⁾).

1.6. THERAPIE

1.6.1. konservativ

Man versuchte zur Besserung der "Enzephalo-Myelopathie" und zur Senkung des erhöhten Ammoniakspiegels folgende Therapie ^{17,28,59,123-4)}

- 1) Aminosäuren wie Ornithin, Citrullin, Arginin, Asparagin- und Glutaminsäure, γ -Aminobuttersäure. Sie sollten die Störung im Zitronensäurezyklus ausgleichen.
- 2) Proteinrestriktion bis zu 20 g /Tag
- 3) Tetrazykline (ca. 1000 mg/Tag) zur Verbesserung der Eiweißtoleranz. Gefahr bei langdauerndem Gebrauch: Resorptionsstörungen und Staphylokokken-Enterocolitis.
- 4) Verbesserung des Stuhlgangs, dient wie 3) der Verminderung der NH_3 -produzierenden Bakterienflora.
- 5) Vitamin B
- 6) Cortisonderivate
- 7) Extrakorporale Dialyse ^{100,125)}
- 8) Lactobacillus acidophilus, oral in Pastenform zur Reduzierung der gram-negativen Flora und damit der Folgen des zu starken Proteinabbaues (126)

Die spastische Paraplegie nach Shunt-Operation konnte von Kissel et al.⁶⁸⁾ durch folgende Medikamente gebessert werden: Glutamat, Arginin, Neomycinpräparate, Leberextrakte, Vitamin K₁, B₁, B₁₂ und Penicillin.

1.6.2. chirurgisch

1) Colektomie

Atkinson und Goligher⁸⁵⁾ führten als erste bei einer sonst durch keine therapeutische Maßnahme zu beeinflussenden postoperativen "Enzephalopathie" die Colektomie erfolgreich durch. Sie war als Eingriff zur Reduzierung der Bakterienflora gedacht. Über weitere Colektomie-Operationen berichteten^{121,127-8,137)}.

2) Splenektomie

Bourgeon et al.⁵¹⁾ beschrieben die Wirkung der Splenektomie auf die "Enzephalopathie". Die Besserung bestände vor allem im Rückgang der Verhaltensstörungen und im Verschwinden der "accidents aigus". Die Splenektomie beseitigte zwar nicht das kausale Agens, aber die mitspielende Anämie.

1.7. PATHOGENESE

1.7.1. "ENZEPHALOPATHIE"

Als prädisponierende Faktoren für das Auftreten der "Enzephalopathie" werden angegeben^{10,17-8,28)}:

- 1) hohe Proteindosen
- 2) gastro-intestinale Blutung (Ösophagusvarizen, Ulcus)
- 3) interkurrente Infektionen, besonders Darminfektionen; Pneumonie
- 4) gewisse Medikamente wie Morphin, Barbiturate, NH₄Cl, Diuretica (Chlorothiazid und Acetacolamid), Methionin
- 5) chirurgische Eingriffe, einschließlich portocavaler Anastomose

Ascitespunktionen und plötzliche Thrombose der Pfortader, die aber weniger häufig genannt werden.

Brown⁷⁶⁾ nahm als Ursache der "Enzephalopathie" stickstoffhaltige Verbindungen an, die durch gastrointestinale Blutungen, Gabe von Protein, Harnstoff oder Ammoniumchlorid oder auch als bakterielle Stoffwechselprodukte vom Darm aufgenommen werden können. Er stellte folgende Theorie

zur Diskussion: Ammoniak unterbricht den Zitronensäure-Zyklus, indem es mit α -Ketoglutar säure Glutamin bildet und damit die für die Energieversorgung des Gehirns wichtige ATP-Bildung verhindert. Für diese Theorie sprechen erfolgreiche Glutaminsäure-Behandlungen, das Auftreten zerebraler Symptome bei Eckscher Fistel nach Harnstoffgabe, Fälle von episodischem Stupor bei chirurgischem Shunt nach hoher Proteindosis. Ungeklärt bleibt die Tatsache, daß eine NH_3 -Erhöhung nicht immer mit neurologischen Veränderungen einhergeht und daß Glutaminsäure nicht immer als Therapie erfolgreich ist.

Burgmann²²⁾ wies auf zwei Ursachen von zerebralen Störungen bei Leberkrankheiten hin 1) Leberzerfall

2) Leberausfall.

Bei Leberzerfall sollten hirntoxisch wirken: Toxine, Sulfhydrine, Abbaustufen der aromatischen Aminosäuren sowie aus zerfallenem Lebergewebe stammendes Ammoniak. Bei Leberausfall wären hirntoxisch: aus dem Darm resorbiertes und nicht in der Leber umgewandeltes Ammoniak, Elektrolytverluste und die bei Hemmung des Zitronensäure-Zyklus vermehrt oder vermindert anfallenden Stoffe.

1.7.2. DEMYELINISIERUNG BEI "MYELOPATHIE"

Die Ursache der Demyelinisierung bei "Myelopathie" nach Shunt-Operationen ist nicht bekannt.

Leigh und Card⁶³⁾ zogen einen möglichen Nahrungsmangel in Betracht in Analogie zu beschriebenen Rückenmarksschäden bei Ernährungsstörungen. Diese führten zwar zu Hinterstrangsläsionen und nur gelegentlich zum Befall der Pyramidenbahn. Man sollte diese Möglichkeit jedoch speziell bei solchen Fällen beachten, die wegen Proteinüberempfindlichkeit lange Zeit einem Protein-Entzug unterworfen waren. Brown⁷⁶⁾ untersuchte das Rückenmark bei 5 Fällen von Leberkoma. Er erwähnte zwei Fälle mit einer Demyelinisierung leichten Grades in den lateralen Säulen, bei denen kein entsprechendes klinisches Symptom beobachtet worden war. Pant et al.⁶⁶⁾ glaubten deshalb, daß geringe Grade von Demyelinisierung nicht ungewöhnlich bei schwerem Leber-

koma wären.

Zieve et al.⁹⁾ bemerkten, daß ein ätiologischer Faktor auch hier das Pfortaderblut wäre, das mit stickstoff-haltigen Abbauprodukten an der Leber vorbeifließt. Sie diskutierten die Rolle der Gastrektomie, die zu mindest als intensivierender Faktor erscheinen kann. Dazu verwiesen sie auf einen Fall, der vier Jahre nach einer Shunt-Operation noch ohne objektivierbare Zeichen von Enzephalo-Myelopathie war, jedoch bei nachfolgender Gastrektomie wiederholt an Protein-Überempfindlichkeit litt.

Kissel et al.⁶⁸⁾ schlossen aus einer Reversibilität der Störung auf eine Stoffwechselveränderung als Ursache, die nicht unmittelbar den definitiven Tod der Zelle nach sich zieht, jedoch zur momentanen Asphyxie führt. Das entspräche einer Verminderung der oxydativen Prozesse im Nervengewebe unter NH_3 -Einfluß.

Scobie und Summerskill⁶⁹⁾ referierten über mögliche Ernährungsstörungen als Ursache und erwähnten in dieser Hinsicht den Alkoholismus. Gaag und Que⁷⁰⁾ hoben hervor, daß in vielen Fällen vor bleibenden neurologischen Veränderungen rezidivierende Anfälle von Präkoma oder Koma hepaticum auftreten (entsprechend der Intoleranz für Eiweiß in der Nahrung).

1.8. PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND HISTOLOGIE

1.8.1. Gehirn

Isabato und Pollak sahen als erste Gliaveränderungen (z.B. Vergrößerung der Kerne protoplasmatischer Astrozyten) bei verschiedenen Leberkrankheiten. Dies wurde von Scherer¹²⁹⁾ und Stadler¹⁵⁾ bestätigt.

Baker¹³⁰⁾ beschrieb eine weit verstreute Demyelinisierung und Nervenzellschäden bei 8 von 13 schweren Leberkrankheiten. Adams und Foley¹¹⁾ bemerkten eine Vergrößerung und allgemeine Vermehrung der protoplasmatischen Astrozyten sowie eine Degeneration von Nervenzellen bei schweren Comafällen. Die Myelinfärbung zeigte jedoch in 25 Fällen keine Besonderheiten. Noetzel¹³¹⁾ sah bei Lebercirrhotikern besonders häufig einen gefäßunabhängigen Status spongiosus

sowie Gliaveränderungen bis zur Alzheimer II-Glia.

Kalm¹³²⁾ gliederte die pathologischen Erscheinungen bei Lebererkrankungen in

- a) chronische Intoxikationen: Gliazellwucherung mit pathologischen Formen (in Oliven, Kleinhirnkernen und -mark, Stammhirn) und Ganglienverfettung im Rückenmarksgrau und den Oliven, Kleinhirnkernen, Hirnrinde und Stammganglien.
- b) akute Intoxikationen: perivaskuläre Schäden (Ödemnekrose im Mark und besonders Pallidum), Schichtausfälle und herdförmige Erbleichung in der Großhirnrinde.

Bei "portohepatischer Enzephalopathie" beobachteten Baltzan et al.⁶⁵⁾ eine spongiöse Degeneration des Gewebes, Verlust von Nervenzellen und große bläschenartige Gliakerne (Typ Alzheimer II). Bei "Verwirrtheitszuständen" nach einer portocavalen Shunt-Operation sah Reinbold³⁰⁾ eine diffuse Sklerose der kleinen Hirnarterien, venöse Stase und ein diffuses Marködem ohne Zerfallsvorgänge.

Zieve et al.⁹⁾ untersuchten das Gehirn bei einem Patienten mit "Shunt-Enzephalomyelopathie". Sie fanden verstreut typische Alzheimer II-Gliazellen im Cerebrum und Cerebellum, doch keine Demyelinisierung und keine Nervenzell-Veränderungen. Sie sahen keine Pyramidenbahn-Demyelinisierung in Medulla, Pons, Pedunculi cerebri oder Capsula interna.

Dagegen fanden Gardner et al.⁷⁴⁾ bei "Leuko-Enzephalopathie" nach portocavalem Shunt auch in den Pedunculi cerebri eine schwere Myelin-Degeneration sowie Vakuolenbildung. In der ventralen Pons bemerkten sie eine partielle Demyelinisierung vieler langer Projektionsfasern und eine starke Proliferation von Gliazellen zwischen den Brückenkernen bei geringer Vakuolenbildung. Das Cerebellum war nicht betroffen. Im oberen Hirnstamm wurden irreguläre Herde von Demyelinisierung (Status spongiosus) im Centrum semiovale bis zur Capsula interna und den Pedunculi cerebri nachgewiesen. Dort fand sich eine Auflösung und Vakuolisierung der weißen Substanz (verschiedene Grade von Zerstörung der Myelinzylinder, weniger der Achsenzylinder). In manchen Arealen fehlte das Myelin völlig, in anderen blieben geschwollene,

fragmentierte Zylinder zurück. Myelin-Abbauprodukte fanden sich in Aggregaten bis zu 80μ im Durchmesser und intrazellulär in Histiozyten. Die Verfasser beobachteten leichte Veränderungen an kleinen Gefäßen. Die demyelinisierten Bezirke standen jedoch in keiner besonderen Beziehung zu den Blutgefäßen.

1.8.2. Rückenmark

Leigh und Card⁶³⁾ waren die ersten, die bei Lebercirrhose und Spastik der unteren Extremitäten eine Degeneration in den lateralen Säulen beschrieben. Sie fanden die Degeneration im Thorakal- und Lumbalmark, während zervikal (C_6) nur eine leichte Demyelinisierung vorhanden war. Auch der Gollische Strang war im gesamten Rückenmark demyelinisiert, besonders im zervikalen und thorakalen Bereich. Scharlachpräparate zeigten granulierte Zellen, die mit Fett beladen waren (besonders thorakal und lumbal). Alzheimer II-zellen waren über die graue und weiße Substanz verstreut. Baltzan et al.⁶⁵⁾ beobachteten bei "portohepatischer Enzephalopathie" eine Demyelinisierung der gekreuzten und ungekreuzten Pyramidenbahnen.

Gibson⁴⁷⁾ entdeckte bei der Enzephalopathie nach portocavalem Shunt eine leichte Demyelinisierung der Lateralsäule im Zervikalmark und den Pedunculi cerebri, ohne daß entsprechende klinische Zeichen aufgetreten waren.

Witts⁶⁷⁾ sah eine Demyelinisierung der hinteren Teile des Lateralhorns im Rückenmark.

Zieve et al.⁹⁾ fanden eine starke Demyelinisierung in beiden Lateralsäulen und den medialen Teilen der Vordersäulen (entsprechend der anatomischen Lage der lateralen und ventralen Pyramidenbahn). Dieser Prozeß begann in der Höhe der Intumescentia cervicalis und verstärkte sich nach caudal. Longitudinalschnitte zeigten eine schwere Demyelinisierung bei morphologisch intaktem Axon. Eine gelegentliche Demyelinisierung der vorderen und hinteren Wurzeln wurde im Lumbosakralmark und in der Cauda equina gesehen. In den befallenen Bezirken wurden viele Ablagerungen von phagozytierten Kugeln freien Fettes beobachtet. Eine Proliferation

von Alzheimer II-Zellen sah man in der weißen Substanz der Vorder- und Hinterhörner.

Liversedge et al.¹³⁵⁾ beschrieben allgemein verdickte Meningen mit phagozytiertem Blutpigment. Die Demyelinisierung begann in den lateralen Säulen im Zervikalsegment (C_3), verstärkte sich nach caudal und ließ sich bis lumbal verfolgen. Die ausgeprägtesten Veränderungen gab es im Thorakalbereich (Th_6), wo sich eine Gliose der Pyramidenbahn mit fleckigem Myelinverlust fand. Wie bei Zieve et al.⁹⁾ war auch die ventrale corticospinale Bahn betroffen. Im Gegensatz zu ^{9,67)} zeigten auch der dorsale und ventrale Tractus spinocerebellaris eine leichte Demyelinisierung. Die Dorsalsäulen hatten bei Th_6 einen schmalen Demyelinisierungs-Bezirk. Unterschiedlich zu Zieve et al. war auch der Axon-Verlust längs der Pyramidenbahn.

2. FRAGESTELLUNG

Im Jahre 1964 fiel in unserer Klinik ein Fall mit spastischer Paraplegie der Beine auf, die 6 1/2 Monate nach einer portocavalen Anastomose-Operation begonnen hatte. Wir nahmen uns daraufhin vor, alle Patienten internistisch und neurologisch nachzuuntersuchen, bei denen an der Klinik im Zeitraum von 1960 - 1964 wegen portaler Hypertension eine portocavale End- zu Seit- oder eine splenorenale Anastomose angelegt worden war.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. KRANKENGUT

Unser Krankengut umfaßte die Patienten, die von 1960 - 64 in der chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. H. Franke) eine portocavale oder splenorenale Anastomose erhalten hatten.

Zur Zeit der Untersuchung (Januar bis März 1965) lebten noch 27 der operierten Patienten, von denen 20 zur ambulanten Nachuntersuchung erschienen. Von den 20 Patienten hatten 19 eine portocavale End- zu Seit-Anastomose (18 we-

gen intrahepatischem Block, meist bei Lebercirrhose und einer wegen extrahepatischem Block) und einer eine sple-norenale Anastomose wegen Pfortaderthrombose. Bei zweien fand sich neben der Lebercirrhose noch eine Teilthrombose der Pfortader. Die Patienten bestanden aus 8 Frauen (Durchschnittsalter 49 Jahre) und 12 Männern (Durchschnittsalter bei der Operation 50,3 Jahre).

Zu einer sorgfältig erhobenen Zwischenanamnese kam die internistische Untersuchung, die neurologische Untersuchung einschließlich EEG ^{x)} sowie folgende biochemischen Befunde: Blutbild, Blutsenkungsreaktion, Blutzucker, Elektrolyte (K, Na, Cl) und Harnstoff im Serum, Gesamteiweiß, Elektrophorese, Bilirubin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase; Urinuntersuchung sowie Stuhluntersuchung auf Blut. Ammoniak-Untersuchungen, die ein genaueres Bild erst bei arterieller und venöser Bestimmung geben, konnten wir wegen der allzu starken Belastung der ambulanten Patienten nicht durchführen.

Da wir bei 10 Patienten zur Zeit der Untersuchung ein leicht bis deutlich allgemeinverändertes EEG fanden und das EEG ein wichtiges Hilfsmittel für die Diagnose der "Enzephalopathie" ist, unterteilten wir das Krankengut in Patienten mit EEG-Veränderungen zur Zeit der Untersuchung und in solche ohne EEG-Veränderungen.

3.2. KRANKHEITSVERLAUF SEIT DER OPERATION

3.2.1. Patienten ohne EEG-Veränderungen zur Zeit der Untersuchung

Patient A

49 Jahre, wurde operiert am 23.5.60 wegen Hämatemesis und Teerstühlen bei Lebercirrhose (wahrscheinlich nach Verbrühung II. Grades an Rücken und Gesäß). Nach einem postoperativ komplikationslosen Verlauf klagt er über verstärkten Kopfschmerz seit der Operation und seit 2 Jahren über häufiges "Taumeln" mit "flauem Gefühl" und Schweißausbruch, was sich nach Hinsetzen und Essen bessere. Der

x) Die EEG-Untersuchungen wurden durchgeführt im Hirnstromlabor der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin (Leiter: Prof.Dr.med.W.Götze, dem wir für seine freundliche Hilfe danken möchten).

Patient arbeitet als Reparaturmeister in einem Kraftwerk.

Patient B

62 Jahre, wurde operiert am 21.3.63 wegen Hämatemesis und erheblichen Ösophagusvarizen bei Lebercirrhose (wahrscheinlich nach anikterischer Hepatitis). Nach postoperativ komplikationslosem Verlauf hatte er im Herbst 1963 eine Woche lang Schüttelfrost und Skleralikterus. Der Patient schläft viel mehr als früher, das Gedächtnis habe etwas nachgelassen. Nach der Operation wurde er "invalidisiert".

Patientin C

49 Jahre, wurde operiert am 22.5.63 wegen erheblichem Ascites bei Lebercirrhose. Postoperativ ergaben sich bis auf eine vorübergehende Verschlechterung der Leberfunktion keine Komplikationen. Die Patientin arbeitet nach wie vor als Hausfrau.

Patient D

51 Jahre, wurde operiert am 24.4.63 nach mehrmaligen Teerstühlen bei Lebercirrhose (wahrscheinlich nach Hepatitis). Nach postoperativ komplikationslosem Verlauf klagt er über schlechten Schlaf seit der Operation. Er könne vormittags nur 2 Stunden konzentriert arbeiten, dann befallen ihn ein Druck im Kopf, Schwäche und Übelkeit. Nach 2 Stunden Hinlegen sei er dann wieder leistungsfähig.

Patient E

64 Jahre, wurde operiert am 3.7.63 nach mehrmaligem Teerstuhl bei Lebercirrhose (nach Ikterus und Alkoholabusus). Während der Operation wurde eine alte tuberkulöse Resthöhle eröffnet, die zur Fistelbildung führte. Etwa 4 Wochen nach der Operation klagte der Patient über Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Ammoniak im Serum (i.S.) war auf das 3 bis 4fache erhöht und K i.S. auf 2,65 mval/l gesunken. Das EEG war dysrhythmisch, von Zwischenwellen durchsetzt und als leicht allgemeinverändert anzusehen. Eine Besserung der klinischen Symptome erfolgte nach Anheben des Kaliumspiegels. 10 Tage danach zeigten sich diskrete Symptome einer Ammoniakintoxikation, der mit eiweißarmer Diät und einem Neomycinpräparat entgegengewirkt wurde.- Der Patient klagt jetzt über Nachlassen des Gedächtnisses (beim Schachspiel) und leichtes Müdewerden beim Laufen. Er ist seit über 10 Jahren wegen einer Lungen-Tuberkulose berentet.

Patient F

51 Jahre, wurde operiert am 7.7.63 während der dritten Ösophagus-Varizenblutung bei Lebercirrhose (wahrscheinlich alkoholischer Genese). Postoperativ bildeten sich eine basale Pneumonie und Ascites, der medikamentös ausgeschwemmt wurde. Dann folgten ein cholangitischer Schub und eine leichte intercurrente diabetische Stoffwechselstörung. Der Patient arbeitet wieder seit April 64. Er klagt über schlechtes Einschlafen seit der Operation und Nachlassen des Gedächtnisses.

Patientin G

41 Jahre, wurde operiert am 5.9.63 nach Ösophagusvarizen-

Blutung bei Lebercirrhose (posthepatitisch). Der postoperative Verlauf war glatt.- Als neue Symptome nach der Operation ergaben sich: Das Essen kochen brauche viel mehr Zeit. Es treten Kopfschmerzen vor der Periodenblutung sowie damit verbundene depressive Stimmungen auf. In der letzten Zeit werde sie häufig schwindlig, dabei werde ihr heiß, die Beine zitterten.

Patient H

68 Jahre, wurde operiert am 26.11.63 nach viermaliger Hämatemesis bei Lebercirrhose (nach fraglicher Hepatitis) und Pfortader-Teilhrombose. Postoperativ fand sich eine Verschlechterung der Leberfunktion. Am 13.1.64 wurde ein EEG bei Hyperammonämie angefertigt (NH_4 arteriell: 250 $\mu\text{g}\%$ und NH_4 venös: 242 $\mu\text{g}\%$). Das EEG wies auf eine mittlere cerebrale Allgemeinschädigung hin (in den bipolaren Ableitungen vorwiegend 7/sec. Wellen, in den temporalen auch einige 4-6/sec. Wellen). Die Behandlung erfolgte durch Beschränkung der Eiweißzufuhr und mit Paromomycin zur Abtötung der Darmflora. Der Patient zeigte einen auffallenden Intentionstremor. Am 13.2.64 wurde eine Normalisierung des Ammoniak-Spiegels im Serum festgestellt. Im Zusammenhang damit trat eine Besserung des EEGs auf.

25.2.64 ein gegenüber der Voruntersuchung deutlich gebessertes, frequenteres EEG, nur noch leicht allgemeinverändert.

19.3.64 der α -Wellenrhythmus war etwas stärker hervorgetreten (Grenzbefund zur Norm)

Bei unserer Untersuchung vom 12.2.65 hatte sich das EEG normalisiert. Der Patient klagt über ein verstärktes Frieren nach der Operation und starke Müdigkeit und Schlafbedürfnis am Tage. Er arbeitet seit 1946 nicht mehr (Diphtherie mit Herzbeteiligung).

Patient I

51jähriger Patient wurde operiert am 12.3.64 nach mehrmaliger Ösophagus-Varizenblutung bei fortgeschrittener Lebercirrhose. Zwei dieser Blutungen waren verbunden mit Verwirrheitszuständen und Koma (Harnstoff i.S. 116 $\text{mg}\%$). Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Ein beginnender Ascites konnte medikamentös gebessert werden. Ein Monat nach der Operation trat eine Bronchopneumonie auf.- Der Patient war schon vor der Operation berentet und schont sich.

3.2.2. Patienten mit EEG-Veränderungen zur Zeit der Untersuchung

Patientin EA

47 Jahre, wurde operiert am 27.1.61. Sie erhielt eine splenorenale Anastomose wegen portaler Hypertension bei Pfortaderthrombose. Die Patientin hatte vor 14 Jahren eine Gelbsucht. Die Leberwerte waren unauffällig.- Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Die Patientin führt ihren Haushalt selbständig und ist etwas "nervöser" geworden.

Patient EB

41 Jahre, wurde operiert am 7.7.61 nach Hämatemesis bei Leberfibrose und Phlebosklerose der Pfortader. Da postoperativ eine Blutung aus Ösophagusvarizen stattfand und die Leberfunktionsproben sich nicht besserten und die Ösophagusvarizen weiter unverändert blieben, nahm man eine Thrombose der Anastomose an. Ein Jahr nach der Operation traten Ikterus und Schüttelfrost auf. Im Juni 64 erlitt der Patient eine Hämatemesis.- Er kann nur noch kurze Strecken laufen und braucht viel Ruhe. Er klagt über eine nach der Operation gesteigerte Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infekten. Der Patient arbeitete vor der Operation als Tischler und ist jetzt erwerbsunfähig.

Patientin EC

39 Jahre, wurde operiert am 17.11.61 nach Hämatemesis bei Lebercirrhose. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. - Die Patientin zeigt eine Lethargie sowie eine allgemeine Stamm- und Extremitäten-Fettsucht. Schon von Kindheit an habe sie einen anfallsweisen Kopfschmerz im Bereich der rechten Schläfenregion verspürt, der nach der Operation unverändert blieb. Sie klagt über vermehrten Schüttelfrost und erhöhte Nervosität seit der Operation. Ihr Gedächtnis sei schlechter geworden. In der letzten Zeit unternahm sie drei Suizidversuche wegen eines schon länger bestehenden Ehekonfliktes. Sie ist Hausfrau.

Patient ED

70 Jahre, wurde operiert am 13.9.62 nach mehrmaligem Blutbrechen bei Lebercirrhose. Acht Tage nach der Operation trat ein zerebraler Intoxikationszustand auf, der eine Woche lang bestand (zuerst Exaltation, dann tiefe Bewußtseinseintrübung). Als Ursache wurde eine Hyperammoniämie angenommen. Nach der Behandlung mit einem Lebercocktail und Neomycin wurde das Bewußtsein allmählich klar. Es fanden sich pneumonische Infiltrate und ein Decubitus am rechten Hacken. Bei Reduzierung der Infusionen trat wiederholt ein komatöser Zustand auf. Am 12.10.62 wurde ein EEG angefertigt. Es war beherrscht von Frequenzen an der unteren Grenze der Norm. Am 24.10. zeigte das EEG eine leichte Verschlechterung (Vorherrschen von 7-8/sec.-Wellen und gelegentlichen Zwischenwellen). Am 6.11. klagte der Patient über Übelkeit und Erbrechen. Das EEG am 8.11. wies eine erhebliche Verschlechterung auf (vorwiegend 3-4/sec.-Wellen mit steileren Komponenten). Am 26.11. war der Patient kaum ansprechbar. Das EEG ergab eine Besserung, war aber immer noch deutlich allgemeinverändert, generell frequenz-erniedrigt und von Zwischenwellen beherrscht. Am 29.11. war der Patient wieder mäßig ansprechbar. Seine volle Orientierung erlangte er erst am 3.12. wieder, fühlte sich aber immer noch körperlich schwach und schwindlig. Rezidivierende Ödeme wurden medikamentös behandelt. Der Patient blieb stationär bis zum Juni 63. - Er klagt jetzt über Einschlafstörungen, Nachlassen des Gedächtnisses und weiterhin über den Dekubitus am Hacken, der chirurgisch behandelt werden soll.

Patientin EE

66 Jahre, wurde operiert am 14.9.62 nach mehrmaliger Hämatemesis bei Lebercirrhose. Postoperativ stellten sich eine basale Pleuropneumonie und ein frisches hepatitisches Stadium ein.- Die Patientin klagt über ein körperliches Schwächegefühl, Schwindel und zeitweisen Kopfschmerz.

Patient EF

26 Jahre, wurde operiert am 10.7.63 nach mehrmaliger Hämatemesis bei einer alten Pfortaderthrombose und Leberfibrose. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Anfälle von Ermüdung traten nur diskret in Erscheinung. 7 Wochen nach der Operation erfolgte ein dystrophischer Schub.- Seit der Operation klagt der Patient über Übelkeit und Schwindel, besonders, wenn er lange nichts gegessen hat, eine starke Müdigkeit, eine schnellere Erregbarkeit als früher, häufigeres Frieren und eine Störung im Geschlechtsverkehr (es komme nicht zum Orgasmus, er erschlaffe frühzeitig und werde müde). Der Patient arbeitete bis zur Operation in einer Konfektionsabteilung.

Patientin EG

54 Jahre, wurde operiert am 24.7.63 nach viermaliger Blutung des Magen-Darm-Traktes bei Lebercirrhose. Postoperativ stellten sich eine Infarktpneumonie im rechten Unterlappen sowie eine Verschlechterung der Leberfunktion ein.- Die Patientin arbeitet als Sekretärin seit Juli 64. Sie fühlt sich manchmal wie "zerschlagen".

Patientin EH

56 Jahre, wurde operiert am 7.1.64 nach Hämatemesis bei Lebercirrhose. Der postoperative Verlauf war ohne Komplikation. Wegen einer Hyperammonämie (arteriell 187 μ g%, venös 137 μ g%) wurde ein Neomycinpräparat gegeben. Ein Monat nach der Operation wurde die Patientin ohne Beschwerden entlassen. Gleich nach Verlassen des Krankenhauses habe sie 5 bis 6 mal folgende "Anfälle" gehabt: "sie kam nicht richtig raus aus dem Bett, ihr Körper flog wie eine Maschine, sie zitterte beim Aufstützen, war wie verduimt." Rief man sie energisch an, dann bekam sie einen Schock "jetzt bin ich wieder bei euch". Die Wangen waren ganz rosig.- Vor der Operation war die Patientin Putzmacherin, danach wurde sie "invalidisiert". Sie war eine "fröhliche Person". Jetzt weint sie viel, schläft viel und zeigt einen Tremor, Hypomimie und Verlangsamung in ihren Reaktionen.

Patient EI

53 Jahre, wurde operiert am 14.1.64 nach Teerstuhl bei Lebercirrhose. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.- Der Patient klagt über Kopfschmerz und Schwindelgefühl erst nach der Operation, gleichzeitig über allgemeine Schwäche, Nachlassen der Libido und ein schlechteres Gedächtnis.

Patientin EJ

64 Jahre, wurde operiert am 11.6.64 nach Bluterbrechen und Teerstuhl bei Lebercirrhose. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Die Ammoniaksynthese des Darmes wurde durch ein Neomycinpräparat eingeschränkt. Die Patientin erhielt wegen ihrer Lebercirrhose frühzeitig eine Rente.

3.3. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

3.3.1. internistisch einschließlich Laboruntersuchung

Von den 9 Patienten ohne EEG-Veränderungen hatten

- 4 Blähungen und Völlegefühl
- 4 einen Narbenschmerz oder Druckgefühl in der Lebergegend
- 1 einen schlechten Stuhlgang
- 1 einen Skleralikterus
- 1 Foetor ex ore
- 1 prätibiale Odeme

Von den 10 Patienten mit EEG-Veränderungen hatten

- 3 Blähungen und Völlegefühl
- 4 einen Druckschmerz in der Lebergegend
- 5 einen schlechten Stuhlgang
- 1 einen Skleralikterus
- 1 Foetor ex ore
- 2 deutliche Beinödeme
- 1 einen Flankenascites, Varizen am rechten Bein und rechten Unterbauch (Patient EB)

Die Leber, die vor der Operation meist um 1 bis 2 Querfinger (QF) vergrößert war, wies bei der Nachuntersuchung meist eine zusätzliche Vergrößerung um 1 QF auf.

Die Milz verkleinerte sich meist schon in der ersten postoperativen Woche, sodaß sie bei der Nachuntersuchung nicht oder gerade nur eben tastbar war. Eine Ausnahme fand sich bei zwei Fällen. Bei dem einen wurde mit ziemlicher Sicherheit eine Thrombose der Pfortader angenommen.

Blutbild

Bei fast allen Patienten fand sich eine leichte Anämie mit einem durchschnittlichen Hämoglobin-Wert von 12,9 g % bei den weiblichen und 14,3 g % bei den männlichen Patienten. Als Ursache dieser Anämie kam eine splenomegale Markhemmung in Frage. Bei Patienten mit und ohne EEG-Veränderungen sahen wir nur geringe Unterschiede.

Die Anzahl der Erythrozyten pro mm³ betrug im Durchschnitt bei den weiblichen Patienten 4,16 Millionen (Mio.), bei

den männlichen 4,44 Mio. Die Zahl der Leukozyten lag an der unteren Grenze der Norm. Im Differential-Blutbild fielen folgende Veränderungen auf

	Patienten mit EEG-Veränderungen				ohne EEG-Veränderungen			
	EA	EC	EI	EJ	E	G	H	I
leichte Anisocytose	+	+	+		+			
Stabkernige				10%	8%			
Segmentkernige†						73%	73%	
Segmentkernige↓	48%		44%					36%
Lymphozyten†	46%		46%					
Lymphozyten↓				18%	17%			
lymphat. Reizform				1				
atypische Lymph.					3%			
toxische Granula								St.I

Die Thrombozytenzahl war allgemein herabgesetzt, durchschnittlich auf 124 000 bei den weiblichen und auf 95 000 pro mm³ bei den männlichen Patienten.

Elektrolyte im Serum

Von den Elektrolyten war nur Kalium verändert und lag in der Hälfte der Fälle etwas unter der Norm. Der niedrigste Wert betrug 3,36 mval/l.

Blutsenkungsreaktion

Sie ist bei Lebercirrhosen beschleunigt, am stärksten bei dekompensierten Fällen. Sie war bei 5 unserer Patienten normal. Bei den anderen betrug sie durchschnittlich 23 mm in der ersten Stunde.

Bilirubin

war in der Hälfte aller Fälle erhöht. Der höchste Wert lag bei 6,16 mg %.

Fermentaktivitäten im Serum

a) alkalische Phosphatase

Sie entsteht im Skelettsystem und wird von der Leber ausgeschieden. Sie zeigt bei hepatozellulärem Ikterus und anikterischen Hepatitiden eine nur mäßige Aktivitätsvermehrung. Sie war bei 7 unserer Patienten leicht erhöht.

b) Transaminasen

Ihre Konzentration ist besonders hoch im Herzmuskel und der Leber, bei deren Zellschädigung sie ins Blut freigesetzt werden. Wir fanden keine Abweichung von der Norm.

Bei kompensierter Lebercirrhose sollen die γ -Globuline bis zu 30-40 rel.% ansteigen und die Albumine bis auf 45-55 rel.% absinken. Bei dekompensierter Lebercirrhose ist noch eine Verminderung der Gesamteiweiß-Konzentration im Serum zu erwarten.

Der Gesamteiweiß-Gehalt war bei unseren Patienten durchschnittlich normal und lag nur einmal unter 6,0 g/100 ml. Der Albumingehalt war mit 51,3 rel.% im Durchschnitt erniedrigt. Die γ -Globuline waren auf durchschnittlich 25,8 rel.% erhöht.

Harnstoff im Serum

war bei 3 Patienten erhöht: auf 40 mg % bei Patient H (ohne EEG-Veränderungen), auf 41 mg % bei Patientin EJ und auf 74 mg % bei Patientin EH, die beide EEG-Veränderungen aufwiesen.

Stuhluntersuchung auf Blut

war nur einmal positiv. Es besteht die Möglichkeit, daß der Patient die nötigen Voraussetzungen für diese Untersuchung nicht eingehalten hat.

Urinuntersuchung

Wie bei Lebercirrhose zu erwarten, fand sich meist eine Vermehrung von Urobilinogen, und der Urin war Urobilin-positiv.

3.3.2. neurologisch einschließlich EEG

Patienten ohne EEG-Veränderungen

Patient A

ist neurologisch unauffällig, zeigt vor und nach der Operation ein flaches Reflexniveau. Beim Rombergschen Stehversuch fällt ein leichtes Schwanken auf. Das EEG ist auffallend spannungs-gering, aber normfrequent.

Patient B

hatte vor der Operation ein normales Reflexverhalten. Jetzt zeigt er ein symmetrisch hohes bis gesteigertes Reflexniveau mit Verbreiterung der reflexogenen Zonen. Dazu kommt eine allgemeine psychomotorische Verlangsamung. Das EEG ist spannungs-gering, aber normfrequent.

Patientin C

zeigte ein normales Reflexverhalten vor der Operation und weist jetzt ein hohes Reflexniveau mit verbreiterten reflexogenen Zonen auf. Sie hat ein normales EEG.

Patient D

der vor der Operation normale seitengleiche Reflexe hatte,

zeigt jetzt ein erhöhtes Reflexniveau. Das EEG ist auffallend spannungs-gering, aber normfrequent.

Patient E

zeigt vor und nach der Operation schwach auslösbare Reflexe (Achillessehnen-Reflex beiderseits nicht auslösbar). Das EEG ist spannungs-gering, aber normal.

Patient F

hat ein normales seitengleiches Reflexniveau. Das EEG ist spannungsgering vom α -Wellen-Typ.

Patientin G

zeigt vor und nach der Operation ein normales Reflexverhalten. Das EEG ist normal.

Patient H

weist seit der Operation einen Intentionstremor und eine Hypomimie auf. Das Reflexniveau ist vor und nach der Operation schwach (Patellar- und Achilles-Sehnenreflexe sind nicht auslösbar). Das EEG ist spannungs-gering bei normaler Frequenz.

Patient I

hat vor und nach der Operation ein flaches Reflexniveau, lebhafte Fluchtreflexe, aber keine pathologischen Reflexe. Das EEG ist normalfrequent.

Patienten mit EEG-Veränderungen

Patientin EA

zeigt vor und nach der Operation beidseits lebhafte Reflexe. Sie hat ein deutlich allgemeinverändertes EEG. Neben α -Wellen finden sich auch einige Frequenzen des Zwischenwellen-Bereiches. Besonders in den basalen Ableitungen sind niedrigere Frequenzen und einzelne steilere Abläufe vorhanden.

Patient EB

zeigt eine vegetative Übererregbarkeit, einen grobschlägigen Endstellnystagmus und lebhafte Reflexe, die leicht linksbetont sind. Das EEG ist auffallend spannungs-gering und zeigt in den basalen Ableitungen auch einige Zwischenwellen (leicht allgemeinverändert).

Patientin EC

zeigt einen Lidtremor als Ausdruck eines hohen Erregungsniveaus im Bereich des Vegetativums und lebhafte, seitengleiche Reflexe. Vor der Operation hatte sie ein normales Reflexverhalten. Das EEG ist verhältnismäßig spannungs-gering und von Zwischenwellen durchsetzt (leicht allgemeinverändert).

Patient ED

zeigt eine leichte Dysarthrie, ein hohes seitengleiches Reflexniveau und psychisch ein mäßiges Abbausyndrom. Das EEG ergibt einen α -Wellen-Typ, der untermischt ist mit Frequenzen an der unteren Grenze der Norm. In den basalen Ableitungen finden sich δ -Abläufe (mäßig allgemeinverändert).

Patientin EE

zeigt ein psychisches Abbausyndrom mäßigen Grades mit cerebralsklerotischer Perceptionsverlangsamung. Sie ist neurologisch vor und nach der Operation unauffällig und hat schwache bis mittelschwache Reflexe. Das EEG ist spannungsgering und vom β -Wellen-Typ mit steileren Abläufen in den temporalen Ableitungen und geringer Linksbetonung. Die steileren Abläufe und Ansätze zu Gruppenbildungen könnten Ausdruck einer Erhöhung der zerebralen Anfallsbereitschaft sein.

Patient EF

hat sehr lebhaft, seitengleiche Reflexe vor und nach der Operation. Das EEG ist von flachen α - und Zwischenwellen beherrscht (deutlich allgemeinverändert).

Patientin EG

ist stark affektilabil. Die Reflexe liegen vor und nach der Operation im Normbereich. Das im Grundrhythmus normale EEG vom α -Wellen-Typ ist schon spontan von generalisierten Krampfstromabläufen vom Typ "spike-Wave" durchsetzt.- Eine genuine Epilepsie ist nicht bekannt.

Patientin EH

zeigt ein beginnendes extrapyramidales Syndrom mit Tremor, Mimikstarre und seltenem Lidschlag. Die Reflexe sind seitengleich und sehr lebhaft. Das EEG wird vorwiegend von Zwischenwellen beherrscht. Es finden sich häufige Gruppenbildungen mit steileren Komponenten, die schon an ein Anfallsmuster anklingen und vereinzelt eindeutig "spike-wave"-Charakter haben. Gelegentlich findet sich eine leichte Linksbetonung, besonders temporal (deutlich allgemeinverändertes EEG).

Patient EI

hat vegetativ sehr lebhaft Funktionsabläufe, erscheint psychisch beschwerdebetont und -fixiert. Er hatte vor der Operation ein normales Reflexverhalten und zeigt jetzt lebhaft, seitengleiche Reflexe. Beim Rombergschen Stehversuch bemerkt er ein Schwindelgefühl. Das EEG ist von α -Wellen und β -Wellen beherrscht und in den basalen Ableitungen von einigen Zwischenwellen durchsetzt (leicht allgemeinverändert).

Patientin EJ

Ihr Reflexverhalten war vor der Operation normal. Nach der Operation fand sich ein flaches, seitengleiches Reflexniveau. Das EEG ist lediglich in den basalen Ableitungen ein wenig von Zwischenwellen durchsetzt (leicht allgemeinverändert).

Pyramidenzeichen oder eine Spastik waren bei keinem dieser Patienten vorhanden. Ein erhöhtes Reflexniveau nach der Operation konnte nicht allgemein beobachtet werden.

3.4. FALL-BERICHT

3.4.1. Verlauf

Der Patient A.B. wurde am 9.10.1927 geboren. Die Mutter verstarb mit 60 Jahren an einem "Schlaganfall". Mit dem Vater und den vier Geschwistern bestand später keine Verbindung mehr.

Der Patient hatte als Kind Masern, Keuchhusten und Windpocken. 1936 wurde eine Appendektomie durchgeführt. 1945 erkrankte der Patient an Typhus. 1947 holte sich der Patient eine Lues. Die Wassermann-Reaktion (WaR) wurde schon nach der ersten Salvarsan-Kur für immer negativ.

Nach der ersten der insgesamt drei Salvarsan-Kuren trat ein Ikterus auf. 1954 wurde der Patient wegen einer epidemischen Hepatitis mit Ikterus stationär behandelt. 1955 stellte man die histologische Diagnose einer interstitiellen Hepatitis mit geringer "Cirrhosierung". 1956 und 58 erfolgten stationäre Behandlungen, 1960 eine Kur in Bad Kissingen.

Im Januar 1962 traten plötzlich starke Bauchschmerzen auf mit 38° Fieber und Schmerzen in der Sakralgegend. Es wurde eine Pfortaderthrombose vermutet. Die Milz war um 4 QF vergrößert, die Leber nicht palpabel. Die Splenoportographie ergab eine erhebliche Steigerung des Milzvenendruckes. Im Juni 63 wurde der Patient wegen eines Ascites bei Subikterus aufgenommen. Spidernaevi fanden sich am Hals, dazu ein Palmarerythem beiderseits. Die Leber war um 1-2 QF, die Milz um 3 QF vergrößert. Längsverlaufende Abdominalvenen waren gering ausgeprägt. Ösophagusvarizen konnten röntgenologisch nachgewiesen werden. Laboruntersuchungen ergaben eine deutliche Bromsulphalein-Retention von 2,08 mg % nach 60 sec. sowie eine geringe Leuko- und Thrombozytopenie.- Die Sehnenreflexe waren lebhaft. Es fanden sich keine pathologischen Zeichen.

Im Juli 63 wurde der Patient zur Chirurgie überwiesen. Der vorhandene Ascites bildete sich nach Diuretica-Gabe zurück. Am 16. 7. 63 wurde eine portocavale End- zu Seit-Anastomose nach Entfernung eines Pfortaderthrombus angelegt. Der Thrombus hatte 4/5 des Lumens ausgefüllt.

Histologisch fand sich eine kleinknotige Lebercirrhose, der cirrhotische Prozeß war fortschreitend. Daneben sah man eine schwere Sklerose des Stammes der Pfortader mit alten rezidivierenden Thromben.- Postoperativ trat ein Ikterus auf, und nach Lebercocktail-Infusionen kam ein Schüttelfrost mit hohen Temperaturen hinzu. Der Ikterus ließ nach einer Woche nach. Es blieben rezidivierende Knöchelödeme. Am 5.8.63 stellte sich ein Infekt der oberen Luftwege ein, der nach Tetrazyklin-Gabe abklang. Eine Erhöhung der Eiweißzufuhr auf 60 g wurde gut vertragen. Das EEG vom 14.8. war dysrhythmisch und vorwiegend von α -Wellen an der unteren Grenze der Norm gebildet. Der Patient erholte sich gut.

Am 10.9.63 wurde der Patient in völlig desorientiertem Zustand eingeliefert. Am 9.9. abends waren plötzlich Sehstörungen aufgetreten (das Fernsehbild sei nicht mehr klar gewesen). Der Patient konnte sich nicht mehr an seinen Vornamen erinnern, zitterte am ganzen Körper, erlitt einen Tobsuchtsanfall und Mutismus.- Die Diagnose "Präkoma hepaticum" wurde durch die Hyperammoniämie (NH_3 arteriell 403 $\mu\text{g}\%$, venös 353 $\mu\text{g}\%$) bestätigt. Eisen und Kupfer im Serum waren normal, Kalium i.S. betrug 3,8 mval/l. Es fand sich ein Skleralikterus. Die Leber war um 1 QF vergrößert, die Milz gerade palpabel. Pathologische Reflexe waren nicht vorhanden. Eine kurzfristige Besserung trat nach Lävuloseinfusionen auf.

Am 12.9. erschien der Patient erneut stark verwirrt. Er wurde mit Magnesiumglutamat und Lävulose behandelt. Am 13.9. war der Ammoniakwert im Serum noch pathologisch verändert (NH_3 arteriell 367 $\mu\text{g}\%$, venös 290 $\mu\text{g}\%$). Neomycin wurde zur Einschränkung der Ammoniakbildung durch die Darmbakterien gegeben. Das EEG vom 16.9. erschien mittelgradig allgemeinverändert ohne sichtbare Seitendifferenzen oder Herdstörung. Am 19.9. war der Patient wieder orientiert und konnte seine Umgebung klar erkennen. Eine Transfusion von Frischblut vertrug er gut. Das Ammoniak im Serum sank auf arteriell 235 $\mu\text{g}\%$ und venös 188 $\mu\text{g}\%$. Nach Überwinden eines grippalen Infektes wurde der Patient entlassen.

Er fühlte sich bis zur nächsten Aufnahme wohl und klagte nur über einen Schmerz in der Operationswunde sowie über Meteorismus.

Am 18. 2. 64 wurde der Patient wegen eines Schwächegefühls in beiden Beinen aufgenommen, das 3 Wochen zuvor nach einem zweistündigen Gang zum ersten Mal aufgetreten war. Seitdem bemerkte der Patient ständig nach einem kleineren Gehweg in den Knien ein Gefühl, als ob sie aus "Pudding seien", die Knie wichen nach außen und die Fußspitzen schleiften am Boden. Er "watschelte wie eine Ente". Treppensteigen konnte er besser als hinuntergehen. Er wäre nachts oft mit heftigen Wadenschmerzen aufgewacht. Die Waden fühlten sich dann steinhart an.- Ein Dumpfheitsgefühl in beiden Oberschenkeln hätte sich angeblich schon im Herbst 63, also noch vor der Shunt-Operation, eingestellt.

Internistische Untersuchung

Der Patient zeigte eine dekompensierte Lebercirrhose mit deutlichem Skleral- und Hautikterus, Spidernaevi, mäßigem Palmar- und Plantarerythem, verminderter sekundärer Behaarung und deutlicher Gynäkomastie. Die Leber hatte einen stumpfen Rand und war um 2 QF vergrößert. Die Milz war um 3 QF vergrößert und derb. Die Leberfunktionen waren eingeschränkt. Die Bromsulphalein-Retention betrug 2,76 mg % nach 60 sec., SGOT 70 WrE, SGPT 47 WrE. Die γ -Globuline waren auf 41,5 rel.% bei normalem Gesamteiweißgehalt vermehrt. Das Gesamtbilirubin i.S. betrug 3,69 mg %. Der Harnstoff-gehalt im Serum war nur gering erhöht.

Neurologische Untersuchung

Sie ergab einen lebhaften Nystagmus in beiden Blickrichtungen. Hirnnerven und Kleinhirnfunktion waren unauffällig. Eine Hypalgesie fand sich in den Lumbalsegmenten 1-2 beiderseits. Vibrationsempfinden und Zahlenschreiben waren ungestört. An den oberen Extremitäten sowie an den Bauchdecken waren die Reflexe lebhaft, seitengleich. An beiden Beinen fand sich eine deutliche Paraspastik mit Tonus-erhöhung ohne Atrophie. Patellar- und Achillessehnen-Reflexe waren beidseits gesteigert, die reflexogenen Zonen

verbreitert. Babinski- und Rossolimo-Reflex waren beiderseits positiv.

Das EEG vom 20.2.64 zeigte eine weitgehende Normalisierung. Der Liquor war normal für Zellen (3/3) und Zucker (60 mg%). Pandy- und Nonne-Reaktion waren positiv. Das Gesamteiweiß betrug 16 mg %. Wassermann- und Pallida-Reaktion waren negativ. Nur die Mastixkurve erschien pathologisch verändert (VIII, VIII, V, III, II, I).

Das Myelogramm (Pantopaque) gab keinen Hinweis für einen raumfordernden Prozeß.

Die neurologische Kontrolle vom 6.3. ergab eine unveränderte Spastik der Beine. Die sensiblen Störungen im Bereich der Oberschenkel wurden nicht mehr angegeben.-

Am 7.4.64 wurde der Patient erneut wegen seines Ascites eingewiesen. Es fand sich eine deutliche Bauchvenenzeichnung. Die Leber war derb, druckempfindlich und um 3 QF vergrößert. Die Milz war um 3 QF vergrößert und derb. Wegen einer beginnenden Pneumonie wurde der Patient mit Tetrazyklinen behandelt. Es bestand eine Leukopenie von $2\,300/\text{mm}^3$ und eine Thrombozytopenie von $65\,000/\text{mm}^3$.

Das Laufen machte ihm jetzt weniger Beschwerden. Er hätte sich "daran gewöhnt". Die neurologische Kontrolle vom 14.5. ergab eine progrediente, rechts betonte Spastik der Beine mit Patellarkloni und beiderseits positivem Babinski-Reflex. Die oberen Extremitäten verhielten sich unauffällig. Sensibilität, Blasen- und Mastdarmfunktion waren nicht gestört. Der Patient wurde mit einem Vitamin B₁₂-präparat behandelt. Die Gangstörung war wechselnd ausgeprägt, die neurologischen Symptome jedoch unverändert. Der Patient behauptete, er könne jetzt besser gehen.

Am 3.7.64 wurde der Patient wegen plötzlicher Fieberattacken mit einem Temperaturanstieg bis zu $40,6^{\circ}$ aufgenommen. Er klagte über Brechreiz und Übelkeit. Jetzt fiel ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand auf mit Zeichen chronischer Dystrophie, trockener Haut und einer gesteigerten Kontraktionsbereitschaft der Skelettmuskulatur ("Harfenphänomen", idiomuskuläre Wulstbildung, spontanes Muskelfibrillieren). Der Patient wies einen Ikterus

der Haut und Skleren bei gleichzeitiger Blässe auf sowie einen erheblichen Ascites. Es fand sich eine Panzytopenie bei einer Anämie von 11,4 g % Hb und 2,93 Mio. Erythrozyten. Man stellte die Diagnose "Colisepsis". Zunächst wurde der Ascites medikamentös behandelt, eine eiweißreiche Leberschonkost verordnet, Neomycin gegeben sowie mehrere kleine Bluttransfusionen durchgeführt.

Neurologisch fiel neben der Paraspastik der Beine jetzt auch eine geringe Spastik der Arme auf. Eine Hypästhesie wurde rechts in L₂/L₃ angegeben. In der Medizinischen Poliklinik stellte man am 9.9. einen erhöhten Harnstoffwert im Serum fest (50 mg%). Im Dezember 64 trat ein erheblicher Ascites auf, der therapeutisch nicht zu beeinflussen war.

Ende Januar 1965 wurde der Patient erneut aufgenommen. Er hatte Fieber, Schüttelfrost, Ikterus der Haut und Skleren. Der Allgemeinzustand war schlecht, der Ernährungszustand stark reduziert. Man fand einen ausgeprägten Ascites und eine deutlich vermehrte Venenzeichnung der Bauchdecken. Der Nabel war in Pflaumengröße vorgewölbt.- Ein handgroßer Bezirk auf der Vorderseite des rechten Oberschenkels wies eine herabgesetzte Schmerzempfindung auf. Dort wurden Parästhesien angegeben. An den oberen Extremitäten ergaben sich keine groben Ausfälle. Die grobe Kraft an den unteren Extremitäten war deutlich herabgesetzt. Die Reflexe waren leicht auslösbar. Beim Babinski-Reflex erfolgte ein deutliches Spreizphänomen.- Die Blutkultur war positiv für Escherichia coli. Im Serum waren Kreatinin (2,4 mg%) und Harnstoff (130 mg%) erhöht, Natrium und Chlorid erniedrigt. Kalium, SGOT, SGPT und alkalische Phosphatase waren normal. Pro mm³ Blut fanden sich 3,9 Mio. Erythrozyten, 13 000 Leukozyten und 47 000 Thrombozyten. Das Differentialblutbild war deutlich verändert (8 Metamyelozyten, 33 Stabkernige, 48 Segmentkernige, 2 Lymphozyten, eine Plasmazelle, 1 lymphatische Reizform, vereinzelt vakuolisiertes Zytoplasma, vereinzelt Döhlesche Einschlusskörper). Die Therapie erfolgte mit Neomycin- und Antialdosteron-Präparaten.

9.2.65 nach einer Ascitespunktion fühlte sich der Patient subjektiv wohler (3 800 cm³, spezifisches Gewicht

1012). Die Temperatur betrug 38,5°.

10.2.65 Die Benzidinprobe im Stuhl war positiv.

11.2.65 Teerstuhl. 10,3 g % Hb bei 3,3 Mio. Erythrozyten.
Deshalb wurde am folgenden Tag eine Blutkonserve
(500 cm³) gegeben. Die Temperatur sank auf Normal-
werte.

13.2.65 Es erfolgte ein erneuter Temperaturanstieg auf 39,8°.
In der Nacht vom 13. zum 14.2.65 erlitt der Patient eine
massive Blutung in den Magen-Darm-Kanal, wonach er am fol-
genden Morgen verstarb.

3.4.2. Sektion x)

Eine massive Blutung konnte autoptisch nicht festgestellt
werden. Lediglich im Dünndarm fand sich ein blutiger In-
halt, wobei das Blut sowohl aus Ösophagusvarizen als auch
aus dem inkomplett infarzierten Dünndarm selbst stammen
konnte. Sonst fanden sich eine starke allgemeine Anämie
und Ascites (6 Liter).

Anastomose

Sie zeigte eine gleichmäßige Einengung. Man fand einen 25
x 15 mm großen alten hyalinisierten, leistenförmigen Parie-
talthrombus im hochgradig erweiterten Pfortaderstamm. Im
Anschluß daran sah man einen über fingerendglied-großen,
frisch apponierten gemischten Thrombus. Die Thrombose setzte
sich auf die eingeengte Venenanastomose und zapfenförmig
in die Mündung der Mesenterialvenen fort. Die Vena lienalis
war stark erweitert und zeigte eine fleckige Sklerose.

Leber

hochgradige atrophische Schrumpfleber mit Nekrose zahlrei-
cher Knoten. Histologisch fanden sich massenhaft Nekrosen
von Zellgruppen und eine starke rundzellige Infiltration
im neugebildeten Bindegewebe.

Milz

groß, 1270 g schwer, fleischig, mit strangförmigen Ver-
wachsungen.

Herz

erhebliche Atrophie (300 g). Sehr blasses, degenerativ ver-
fettetes Myocard. Achsenverkürzter linker Ventrikel mit
frischer Dilatation. Starke Dilatation des rechten Ventri-

x) Die Sektion fand im Pathologisch-Anatomischen Institut
der Freien Universität Berlin statt (Direktor: Professor
Dr.med. W. Maßhoff, dem wir hiermit unseren besonderen
Dank aussprechen möchten).

kels. Zarte Kranzgefäße und zarte Aorta.

Lungen

schlecht entfaltet mit venöser Blutstauung und starkem Ödem. Blutstauung in der Bronchialschleimhaut.

Nieren

groß (170/190 g), steif, blaß und gelb. Histologisch: Verfettung der Tubulusepithelien.

Gehirn und Rückenmark

boten makroskopisch bis auf eine deutliche Anämie und ein leichtes Ödem zunächst nichts Auffälliges.

Gehirn

In allen untersuchten Gehirnschnitten (Großhirnrinde und subkortikaler Markbereich, Thalamus und Capsula interna) fällt ein Ödem mit deutlicher Darstellung der sogenannten Robin-Virchowschen Räume auf. Die

Ganglienzellen

zeigen eine typische Zellform mit zarten Protoplasma-Ausläufern und einem gut dargestellten, im Zentrum der Zelle gelegenen Kern. Degenerationsformen sind nicht zu finden. Die Gliazellen

erscheinen insgesamt nicht vermehrt. Gelegentlich findet man jedoch in der Hirnrinde und im Marklager pathologische Gliazellen in Form großer, blasiger, gering chromatinhaltiger und manchmal ein exzentrisches Kernkörperchen aufweisender Kerne.

Entmarkungen

sind weder im Marklager noch im Bereich der Inneren Kapsel zu finden.

Die weichen Häute und das Ependym sind zart.

Rückenmark

Pyramiden-Seitenstrangbahnen

Es findet sich eine symmetrische Entmarkung beider Pyramiden-seitenstrangbahnen, die in Höhe von C₈ nur gering ausgeprägt ist, nach caudal deutlich zunimmt und bis ins Lendenmark reicht. In Höhe von C₁ kommt ein normales Markscheidenbild zur Darstellung.

Pyramiden-Vorderstränge und andere Bahnen

Im Bereich der Pyramiden-Vorderstränge und in anderen Arealen sind keine Entmarkungen festzustellen.

Gliazellen

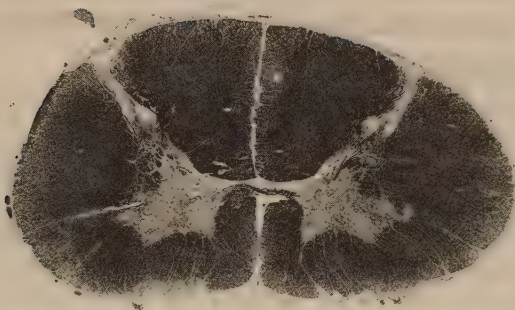
Im Bereich der Entmarkungen liegt eine deutliche Gliafaservermehrung vor, und auch hier finden sich vereinzelt pathologische Gliazellen.

Ganglienzellen

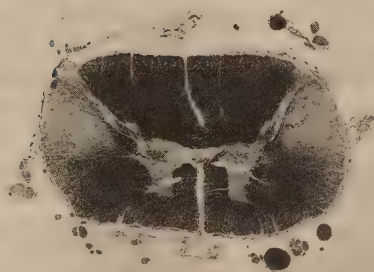
Ganglienzelluntergänge in der grauen Substanz können nicht festgestellt werden.

Die weichen Häute sind zart.

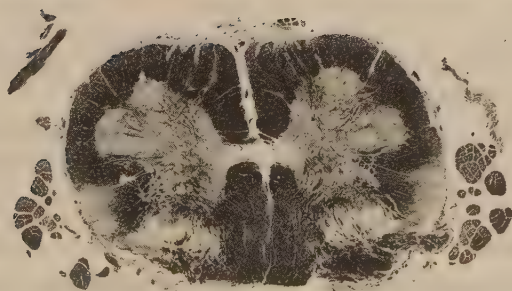
C₁



Th₇



L₁



4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4.1. Patient mit "Shunt-Enzephalo-Myelopathie"

Differentialdiagnose

Die 1945 durchgemachte Lues als Ursache der Rückenmarksläsion ist nicht sehr wahrscheinlich. Eine Lues kann mit einer Lebercirrhose, z.B. infolge einer Salvarsan-Behandlung, verbunden sein. Eine Pyramidenbahnläsion ist jedoch selten. Sie ist dann Folge einer endangitischen Lues, die sich meist cerebrospinal (z.B. in der Brücke) abspielt. Gegen eine Luesgenese spricht der pathologisch-anatomische Befund sowie die negative Wassermann-Reaktion in Serum und Liquor.

Die hepatolentikuläre Degeneration, eine Störung im Kupferstoffwechsel, kommt bei unserem Patienten nicht in Frage, da keine familiäre Belastung bekannt ist, der Kupfergehalt im Serum normal war, kein Kayser-Fleischer-Cornealring auffiel, keine Degeneration des Linsenkernelns vorhanden war. Die Leber war nicht grobknotig wie bei der hepatolentikulären Degeneration, sondern feinknotig verändert. Auch wurden Rückenmarksschäden bei der hepatolentikulären Degeneration nur selten beschrieben.^{64,133} Den Fall von Leigh und Card⁶³) mit "atypischer" hepatolentikulärer Degeneration könnte man allerdings zur "Shunt-Enzephalomyelopathie" zählen.

Es wäre mit Pant et al.⁶⁶) noch zu fragen, ob die "Shunt-enzephalomyelopathie" auf einem zufälligen Zusammentreffen beruhe. Wir wollen hierzu Adams^{s.66}) zitieren "however, many cases of chronic spastic paraplegia with isolated pyramidaltract involvement do not yield themselves to any specific diagnosis".

Wir nehmen jedoch an, daß die zur Zeit beschriebenen 19 Fälle von spastischer Paraplegie der Beine nach Shunt-Operation eine Antwort auf diese Fragestellung ermöglichen.

Ätiologie

Stoffwechselprodukte, besonders Endprodukte des Eiweißabbaus aus dem Magen-Darm-Kanal, die unverändert die Leber

passieren, wurden auch für die Pyramidenbahnläsion bei der "Shunt-Enzephalo-Myelopathie" verantwortlich gemacht (siehe Seite 25-6). Zu erwähnen ist noch die Pfortaderthrombose, die bei unserem Patienten nachgewiesen wurde. Die Bedeutung der Pfortaderthrombose als Ursache für das Auftreten zerebraler Symptome bei Lebercirrhotikern wurde von Hunt und Whittard⁷⁵⁾ hervorgehoben. Auch Stelzner⁵⁸⁾ hielt es für möglich, daß eine zu enge Anastomose ein Grund für eine "Enzephalopathie" sein könnte. Das Nichtfunktionieren der Anastomose gäbe jedoch nur eine unbefriedigende Erklärung für das Auftreten einer "Shunt-Enzephalomyelopathie".

Die Therapie

der spastischen Paraplegie nach Shunt-Operation wurde schon beschrieben (Seite 24). Sie konnte die neurologischen Veränderungen nur wenig beeinflussen. Sie erzielte wie in unserem Fall meist nur eine subjektive Besserung.

Beginn der spastischen Paraplegie nach Shunt-Operation

Der Beginn der Rückenmarksschädigung nach einer Anastomose-Operation schwankt in weiten Grenzen (4 Monate bis zu 9 Jahren). Die anfänglichen Symptome sind Gleichgewichtsstörungen. Daraus entwickelt sich dann in verschieden langem Zeitintervall eine spastische Paraplegie, zum Teil eine spastische Tetraplegie^{73,74,135)}. Unser Patient klagte schon 6 1/2 Monate nach einer End- zu Seit- Anastomose über ein eigentümliches Schwächegefühl in den Beinen und 3 Wochen später stellte man eine Paraspastik der Beine fest.-

Das Durchschnittsalter

der Patienten, die eine Rückenmarksläsion nach portocavaler Anastomose aufwiesen, liegt mit rund 42 Jahren bei der Operation recht niedrig. Es wird empfohlen⁴¹⁾, wegen des gehäuften Auftretens von "Enzephalopathien" keinem Patienten über 50 Jahre eine portocavale Anastomose anzulegen. Das scheint jedoch nicht für die spastische Paraplegie nach Shunt-Operation zu gelten. Denn unter 19 Patienten waren nur 4 älter als 50 Jahre bei der Operation, 11 älter als 40 Jahre. Der jüngste Patient zählte 23 Jahre,

unser Patient war 35 Jahre alt.

Die Geschlechtsverteilung

der Patienten mit spastischer Paraplegie der Beine nach Shunt-Operation (zur Zeit ♂ : ♀ = 17 : 2) können wir in gewisser Hinsicht damit erklären, daß schon bei der Lebercirrhose ein Verhältnis von Männern zu Frauen wie 4 : 1 besteht ¹⁹⁾.

Über die Mortalität

bei spastischer Paraplegie der Beine nach Shunt-Operation läßt sich noch nicht viel sagen. Nur 8 der 19 Literaturfälle waren zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung verstorben. Sie kamen in einem Zeitraum von 1 Jahr 7 Monate - 6 Jahre 10 Monate nach der Operation ad exitum. Unser Patient hatte mit 1 Jahr und 7 Monaten die kürzeste Lebensdauer nach der Operation.

Leberfunktion

Eine Lebercirrhose wurde bei fast allen Patienten mit spastischer Paraplegie diagnostiziert. Genauere Beschreibungen gab es weniger (2 x portale Cirrhose, 1 x postnekrotische, 2 x grobknotige Lebercirrhose). Unser Patient zeigte eine kleinknotige atrophische Lebercirrhose.- Die Ätiologie der Lebercirrhose war meist nicht bekannt (3 x alkoholische Genese, 1 x fragliche Hepatitis).

Internistische Untersuchung und Laborwerte lassen sich nicht mit dem Einsetzen der Spastik in Einklang bringen. Manche Autoren fanden zu diesem Zeitpunkt nur eine leichte Anämie ⁶⁷⁾, eine geringe Leberfunktionsstörung ⁷⁰⁾. Pant et al. ⁶⁶⁾ beobachteten eine Splenomegalie, Ösophagusvarizen und einen erhöhten Bilirubinwert im Serum. Kissel et al. sowie Scobie et al. beschrieben eine Verschlechterung der Leberfunktion bei normalen Harnstoffwerten im Serum. Unser Patient gleicht eher den Patienten von Zieve et al. ⁹⁾ mit progressiver Verschlechterung der Leberfunktion.

Liquoruntersuchungen

zeigten keine Besonderheiten. Es fanden sich ein normaler Druck, normaler Zell- und Eiweißgehalt (Ausnahme bei ⁹⁾ 115 mg % Eiweiß). Auch bei unserem Patienten war der Liquor zytologisch und chemisch normal. Pandy- und Nonne-Reaktion

waren allerdings positiv. Sie zeigten damit eine γ -Globulin-Vermehrung an (vielleicht beeinflusst durch die erhöhten γ -Globuline im Serum). Die Mastixkurve zeigte eine Linkszacke.

Weitere Beteiligung des Zentralnervensystems

Hirnnerven, Kleinhirnfunktionen, Oberflächen- und Tiefensensibilität wurden als normal beschrieben (Ausnahme: Störung des Vibrationsgefühls bei¹³⁵⁾). Bei einem Patienten fanden sich Harn- und Stuhlinkontinenz, bei zweien eine vorübergehende Harninkontinenz. Zweimal wurde ein Tonusanstieg auch der Arme, 3mal eine spastische Tetraplegie beobachtet. Sechs Patienten hatten einen Tremor, fünf eine verwaschene Sprache (siehe Tabelle Seite 53-4). Bei unserem Patienten waren Hirnnerven, Kleinhirn, Blasen- und Mastdarmfunktion nicht befallen. Dagegen wurden wechselnde Sensibilitätsstörungen in den Lumbalsegmenten L2/L3 angegeben (Hypästhesie und Parästhesien).

Anzeichen einer vorausgehenden Hirnbeteiligung

wurden häufig^{9,68-71,135)} beschrieben. Die Hirnbeteiligung bestand in Episoden von Desorientierung, bizarrem Benehmen, gestörtem Bewußtsein oder sogar Koma. Auch unser Patient war vor der Entwicklung der spastischen Paraplegie der Beine vorübergehend präkomatös.

Zieve et al.⁹⁾ bemerkten, daß sich die Lähmung der Beine ihres Patienten nach einer kurzen Coma-Periode vervollständigte.

Pathologische Anatomie und Histologie von Rückenmark und Gehirn

Hierauf sind wir schon auf Seite 26-29 eingegangen. Wir wollen jetzt kurz unsere Ergebnisse denen der Literatur gegenüberstellen.

Rückenmark

- 1) Eine Demyelinisierung der Pyramiden-Seitenstrangbahnen konnten wir mit^{9,63,65,67,135)} beobachten. Sie beginnt nach¹³⁵⁾ im Zervikalsegment 3, nach⁹⁾ in der Intumescencia cervicalis und bei unserem Patienten im Zervikalsegment 8.
- 2) Eine Demyelinisierung der Pyramiden-Vorderstrangbahnen

sahen 9,65,135). Wir fanden dort keine Demyelinisierung. Hierzu muß man allerdings berücksichtigen, daß die Pyramidenvorderstränge manchmal klein sind oder sogar fehlen können.

- 3) Eine leichte Demyelinisierung des dorsalen und ventralen Tractus spinocerebellaris beschrieben Liversedge et al. (135).
- 4) Ein Demyelinisierungsbezirk in den Dorsalsäulen (in Höhe von Th₆) wurde nur von 135) beschrieben.
- 5) Eine gelegentliche Demyelinisierung der Vorder- und Hinterwurzeln im Lumbosakralmark und der Cauda equina sahen nur Zieve et al.⁹⁾.
- 6) Eine deutliche Gliafaservermehrung im Bereich der Entmarkungen sowie vereinzelt pathologische Gliazellen wurden von 9,63,135) und von uns beobachtet.
- 7) Ganglienzellveränderungen wurden auch von anderen Autoren nicht bemerkt.
- 8) Allgemein verdickte Meningen mit phagozytiertem Blutpigment fanden 9,135). In unserem Fall waren die Meningen zart.

Kleinhirn

Veränderungen beschrieben nur Zieve et al.⁹⁾ (Proliferation von Alzheimer-Gliazellen in der Purkinje Schicht).

Brücke

Dort wird allgemein eine Vermehrung von Alzheimer Typ II-Astrozyten beobachtet. (Ausnahme: Gardner et al.⁷⁴⁾, die eine partielle Demyelinisierung in der ventralen Pons beschreiben).

Großhirn

- 1) Eine Demyelinisierung fanden wir mit 9) gegenüber^{74,130)} nicht.
- 2) Nervenzelluntergänge, die von 11,65,130) beschrieben werden, sahen wir und 9) nicht.
- 3) Gliazellveränderungen, die von 9,11,15,65,129,131) beobachtet wurden, bemerkten wir nur gelegentlich.
- 4) Ein Odem sahen 30,135) und wir gegenüber 9).

AUTOR	SPASTISCHE PARAPLEGIE DER BEINE NACH SHUNT-OPERATION				SEKTION VON HIRN UND RÜCK- KENNMARK
	ALTER BEI OP (JAHRE)	VERSTORBEN-BEGINN LEBT NACH OPERATION	ENZEPHALOPATHIE VORAUSGEANGEN	ANDRE SCHÄDIGUNG DES ZNS	
Zieve ⁹⁾	50 ♂	3J. 11Mo. + 1J. 11Mo.	wiederholt desorientiert	Tremor, Dysarthrie, zeitweise Stuhl- u. Harninkontinenz	Hirn u. Rückenmark (R.m.)
Zieve ⁹⁾	34 ♂	6J. 10Mo. + 4J. 7Mo.	häufig somnolent, lethargisch	Parästhesien (Hände), Stuhl- u. Harninkontinent, Tremor u. erhöhte Salivation vor Coma	keine
Witts ⁶⁷⁾	27 ♂	ca. 5J. + 6Mo.	-	-	Hirn u. R.m.
Kissel ⁶⁸⁾	49 ♀	2J.	1 x Coma	Tremor, Rigidität an den Armen	-
Bonnet ⁷²⁾	52 ♂	2J. 2Mo.	ja	-	-
Pant ⁶⁶⁾	23 ♂	1J.	postoperativ "stürmischer" Verlauf (?)	-	-
Laidlaw ⁷³⁾	43 ♂	9J.	-	Tremor, Spastik d. Arme	-
Scobie ⁶⁹⁾	63 ♂	4J.	1x verwirrt	Tremor, verwaschene Sprache, zeitweise Harninkontinenz u. Schwäche d. Glieds u. d. Arme	-
Gaag ⁷⁰⁾	32 ♂	6 1/2J.	1x verwirrt	Tremor, zeitweise Harnretention, Steigerung v. Armtonus u. -reflexen	-
Drake ⁷¹⁾	47 ♂	ca. 9J.	wiederholt Coma	verwaschene Sprache, Störung d. feinen Koordination	-
Gardner ⁷⁴⁾	30 ♀	1J. 9Mo. + 1J. 3Mo.	-	Spastik d. Arme	nur Gehirn

SPASTISCHE PARAPLEGIE DER BEINE NACH SHUNT-OPERATION (II)						
AUTOR	ALTER BEI OPERATION	VERSTORBEN- LEBT NACH OPERATION	BEGINN NACH OPERATION	ENZEPHALOPATHIE VORAUSGEGANGEN	ANDERE SCHÄDIGUNG DES ZNS	SEKTION VON HIRN UND RÜCK- KENMARK
Walker ¹³⁷⁾	44 ♂	?lebt	18Mo.	-	-	-
Walker ¹³⁷⁾	51 ♂	+	10Mo.	-	-	-
Stables ¹³⁶⁾	51 ♂	2J.8Mo.	1J.8Mo.	Gedächtnis-,Konzentrationschwäche	-	-
Liversedge ¹³⁵⁾	41 ♂	2J.+	12Mo.	-	-	-
Liversedge ¹³⁵⁾	33 ♂	6J.+	4 Mo.	-	verwaschene Sprache, gesteigerte Armreflexe	-
Liversedge ¹³⁵⁾	38 ♂	6J.+	1J.	ja	-	nur Gehirn
Liversedge ¹³⁵⁾	41 ♂	6J.	6J.	-	leichte Dysarthrie, gestörter Vibrations- sinn, Spastik d. Arme	-
Unser Patient	35 ♂	1J.7Mo.	6 1/2Mo.	1x Präkoma	wechselnde Hypaesthesia und Paraesthesien in d. Lumbalsegmenten L2/L3	Gehirn und Rückenmark

4.2. weitere untersuchte Patienten

Als unspezifische Symptome bei Leberkrankheiten mit und ohne Shunt-Operation wurden von mehreren Autoren^{21-2,37)} Schlafstörungen (Hypersomnien), abnorme Verlangsamung der Psychomotorik sowie Gedächtnisstörungen beschrieben.

Bei den von uns untersuchten Patienten

ohne EEG-Veränderungen zeigten sich nach der Operation

- 5 x Schlafstörungen (Hypersomnie oder Einschlafstörung)
- 4 x Nachlassen von Gedächtnis und Konzentrationsvermögen
- 2 x häufiges Auftreten von Schwindelgefühl
- 1 x Verlangsamung der Psychomotorik
- 1 x depressive Stimmungen

bei Patienten mit EEG-Veränderungen

- 3 x Schlafstörungen
- 3 x Nachlassen des Gedächtnisses
- 3 x häufiges Auftreten von Schwäche- und Schwindelgefühl
- 3 x erhöhte Nervosität
- 1 x zeitweise Kopfschmerz
- 1 x Verlangsamung der Psychomotorik

Ein Hinweis auf eine Rückenmarksläsion ergab sich bei keinem weiteren Patienten.

Erwähnenswert erscheint uns:

1) ein Präkoma oder Coma hepaticum,

das bei zwei Patienten nach der Operation auftrat und mit EEG-Veränderungen einherging. Als Ursache fand sich eine Hyperammonämie im Serum, die das eine Mal mit einer Hypokaliämie verbunden war.

Der Kalium-Mangel soll nach¹⁰⁴⁾ neben einer unmittelbar schädlichen Wirkung eine Ammoniakintoxikation bei Lebercirrhose auslösen können. Die Abnahme des Kaliumionen-Gehalts der Zellen führt zur Einwanderung von H-Ionen aus dem extrazellulären in den intrazellulären Raum und damit über eine Verschiebung des pH-Wertes zu einem vermehrten Abstrom von NH_3 in die Zellen.

2) extrapyramidale Symptome (Parkinson-Syndrom),

die bei zwei Patienten (H, EH) nach der Operation in Erscheinung traten. Bei beiden war der Harnstoffspiegel im Serum erhöht.

Nach Angaben von Drake et al.⁷¹⁾ wurden die Patienten mit "Shunt-Enzephalomyelopathie" unter den verschiedenen

Diagnosen (multiple Sklerose, Frontallappen-Tumor, Narkolepsie, "psychomotoric epilepsy", "hysterical ataxia", Depression, cerebrale Arteriosklerose, Wilsonsche Krankheit und auch Parkinson-Syndrom) eingeliefert.

Bei dem Alter unserer Patienten (56 und 68 Jahre) könnte man eine arteriosklerotische Komponente und eine zusätzliche toxische Schädigung durch Eiweiß-Abbauprodukte nach der Shunt-Operation verantwortlich machen.

3) EEG-Veränderungen

beobachteten wir bei 10 von 19 der nachuntersuchten Patienten ein bis fünf Jahre nach der Operation.

Das Hirnstrombild war meist spannungsgering, von α - und/oder β -Wellen beherrscht und oft in den basalen Ableitungen von Zwischenwellen durchsetzt (ähnliche Angaben in der Literatur, Seite 22-3).

Krampfstrompotentiale im EEG fanden sich bei drei Patientinnen.

a) Patientin EE und EG wiesen keine gleichzeitigen neurologischen Veränderungen auf. Nur psychisch ergaben sich ein mäßiges Abbausyndrom mit zerebralsklerotischer Perzeptionsverlangsamung beziehungsweise eine starke Affektlabilität.

b) Patientin EH zeigte ein Parkinson-Syndrom und hatte nach der Operation einige zerebrale Ausnahmezustände.

Epileptiforme Krampfanfälle in Verbindung mit Lebererkrankungen wurden von Cloche¹⁸⁾ und Boudin et al.¹²²⁾ beschrieben. In unserem Fall könnte man an eine endotoxisch bedingte erhöhte Krampfbereitschaft denken.

Da nur wenige Patienten an einer Shunt-Enzephalo-Myelopathie erkranken, stellt sich die Frage, wann und in welchem Fall eine Läsion des Zentralnervensystems nach einer Shunt-Operation auftritt. Wir wollen sie so beantworten, daß nicht nur die Art der Anastomose, das Ausmaß der Leberfunktionsstörung und das Alter des Patienten entscheidend sind, sondern daß zusätzliche, uns zur Zeit nicht erfassbare, individuelle Komponenten eine Rolle spielen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 20 Patienten nach einer portocavalen End- zu Seit- bzw. nach einer splenorenal Anastomose-Operation, meist bei Lebercirrhose, untersucht und mit den in der Literatur beschriebenen Fällen verglichen.

Hierbei fanden sich unterschiedliche Ergebnisse:

- 1) Eine spastische Paraplegie der Beine - 6 1/2 Monate nach einer portocavalen Shunt-Operation - bei einem 36jährigen Patienten, der 2 Monate nach der Operation ein Präkoma hepaticum erlitten hatte.
Eine neurologische Veränderung in den oberen Extremitäten konnten wir nicht beobachten. Noch nicht in der Literatur beschriebene, wechselnde Parästhesien wurden von dem Patienten in den Lumbalsegmenten L2/L3 angegeben. Die postmortal durchgeführte Obduktion ergab eine Demyelinisierung der Pyramiden-Seitenstrangbahnen, die vom Zervikalsegment 8 ab deutlich ausgeprägt war. Dies Ergebnis konnte bestätigt werden durch zwei Sektionen der 18 in der Literatur beschriebenen Patienten mit spastischer Paraplegie der Beine nach Shunt-Operation.
Eine Sektion des Gehirns erfolgte bislang nur in vier Fällen. Sie ergab in unserem Fall vereinzelte Gliazellveränderungen und ein Hirnödem mit Darstellung der Robin-Virchowschen Räume, das andere Autoren ^{9,67)} nicht beobachteten.
- 2) Ein Präkoma oder Coma hepaticum bei zwei weiteren Patienten nach der Operation, das mit einer Hyperammonämie und in einem Fall mit einer zusätzlichen Hypokaliämie verbunden war.
- 3) Krampfstrompotentiale im EEG bei zwei Patientinnen.
- 4) Ein Parkinson-Syndrom, das sich bei einem Patienten etwa zwei Monate nach der Operation einstellte.
- 5) Ein Parkinson-Syndrom und Krampfstrompotentiale im EEG. Die Patientin hatte nach der Operation einige zerebrale Ausnahmezustände aufgewiesen. Epileptiforme Krampfanfälle in Verbindung mit Leberkrankheiten wurden nur vereinzelt in der Literatur beschrieben.

LITERATURANGABEN

1. EKMAN, C.A., P. SANDBLOM (1954) The surgical treatment of portal hypertension. Acta chir. scand. 108, 241-60
2. BLAKEMORE, A.H. (1948) The portocaval shunt in the surgical treatment of portal hypertension. Ann.Surg.(Philadelphia) 128, 825-42
3. ROUSSELOT, L.M. (1949) Combined (one stage) splenectomy and portocaval shunts in portal hypertension with observations on venous shunts in the postsplenectomy patient with recurring hemorrhage. J. Amer. Med. Ass. 140, 282-6
4. LINTON, R.R. (1951) The selection of patients with portacaval shunts with a summary of the results in 61 cases. Ann.Surg.(Philadelphia) 134, 433-43
5. WALKER, R.M. (1952) Portal hypertension. Modern Trends in Gastroenterology, Butterworth and Co., London
6. JAHNKE, E.J., E.D. PALMER, V.M. SBOROV, C.W. HUGHES, S.F., SEELEY (1953) An Evaluation of the shunt-operation for portal decompression. Surg.Gyn. Obstet.(Chicago) 97, 471-82
7. BLAKEMORE, A.H. (1951) Portacaval shunt for portal hypertension. Follow up results in cases of cirrhosis of the liver. J.Amer.Med.Ass.145, 1335-9
8. BLAKEMORE, A.H. (1952) Portocaval shunting for portal hypertension. Surg.Gyn.Obstet.(Chicago) 94, 443-54
9. ZIEVE, L., D.F. MENDELSON, M. Goepfert (1960) Shunt-encephalomyelopathy. I.Recurrent protein encephalopathy with response to arginine. II.Occurrence of permanent myelopathy. Ann.Int.Med.(Lancaster) 53, 33-63
10. SUMMERSKILL, W.H.J., E.A.Davidson, S.Sherlock, R.E. Steiner (1956) The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and extensive portal collateral circulation. Quart.J.Med.(Oxford) 25, 245-66
11. ADAMS, R.D., J.M. FOLEY (1953) Neurological disorder associated with liver disease. Res.Publ.Ass.

Nerv.Ment.Dis.,N.Y., 32, 198-237

12. ZILLIG, G. (1947) Neurologische und psychische Störungen bei Lebererkrankungen. Nervenarzt, Berlin, 18, 297-313
13. ZILLIG, G. (1948) Neurologische und psychopathologische Befunde bei Lebererkrankungen. Arch.Psychiatr. (Berlin) 181, 21-52
14. GAUPP, R. (1962) Leber, Gehirn und Psyche. Zweite Lebertagung der Sozialmediziner, Bad Mergentheim 15.-17.9.61. Leber und Nachbarorgane. Georg Thieme Verlag, Stuttg.
15. STADLER, H. (1935) Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehung zwischen Leber- und Gehirnveränderungen. Zschr.Neurol. (Berlin) 154, 626-57
16. SHERLOCK, S., W.H.J. SUMMERSKILL, L.P. WHITE, E.A.PHEAR (1954) Portal systemic encephalopathies. Neurological complications of liver disease. Lancet, London, II, 453-7
17. BENHAMOU, J.P., C.LENNE, R. CLOCHE, R. FAUVERT (1960) L'encephalopathie des cirrhoses. Sem.hôp.Paris 36, 1707-18
18. CLOCHE, R. (1961) Etude électroencephalographique de l'encephalopathie hépatique. Rev.int.Hépat.11, 245-69
19. BECK, K., W.CREUTZFELDT (1963) Todesursachen bei der Lebercirrhose. Acta hepato-splenol.Stuttg. 10, 91-109
20. NUMHAUSER, J., G.UGARTE (1963) Enfoque Sicocomatico del Enfermo cirrhotico. Rev.méd.Chile 91, 744-51
21. SHERLOCK, S. (1963) Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Scientific Publications, Oxford
22. BURGMANN, W. (1965) Zerebrale Störungen und Wesensveränderungen bei Leberkranken. Med.Welt (Stuttg.) 915-9
23. BURGMANN, W. (1963) Zur chirurgischen Behandlung des Pfortaderhochdruckes bei dem intrahepatischen Block der Zirrhose (vom Standpunkt des Internisten) Med.Klin. 58, 1039-42

24. HAHN, M., O. MASSEN, M. NENKI, J. PAVLOV (1893) Die Ecksche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. *Arch.exper.Path.Pharmak.Leipzig.* 32, 161-210
25. BALO, J., B. KORPASSY (1932) The encephalitis of dogs with Eck fistula fed on meat. *Arch.Path.* 13,80-7
26. Mc DERMOTT, W.V., R.D. ADAMS (1954) Episodic stupor associated with an Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. *J.clin.Invest.* 33, 1-9
27. HURWITZ, L.J., R.S. ALLISON (1955) Recurring mental confusion after portacaval anastomosis. *Brit. med.J.* I, 387-9
28. CACHIN, M. (1959) L'encephalopathie porto-cave. *Presse méd.* 67, 1031-4
29. STROEBE, F. (1955) Klinische Beobachtungen nach der portocavalen Anastomose bei Lebercirrhose. *Verh. dtsh.Ges.Verda u.Stoffwechselkr.* 152-5
30. REINBOLD, A. (1956) Verwirrtheitszustände nach einer portocavalen Shuntoperation. *Dtsch.med.Wschr.* 81, 1605-10
31. MAGNUM, J., D. LAMONS, W.J.FRIEDLANDER (1956) Neurologic changes in a patient with portacaval shunt and the relationships to hepatic coma. *Amer.J. Med.* 21, 306-11
32. Hallenbeck, G.A., E. Shocket (1957) An evaluation of portacaval shunts for portal hypertension. *Surg. Gynec.Obstet.* 105, 49-60
33. KONCZ, J. (1957) Die operative Behandlung der portalen Hypertension. *Therapiewoche* 8, 67-72
34. WALKER, M. (1957) Portacaval anastomosis. *Lancet* I, 57-9
35. KALK, H., H. DELKESKAMP, E. WILDHIRT (1958) Indikation und Ergebnisse der operativen Behandlung der portalen Hypertension in der Sicht des Internisten. *Med.Klin.* 245-52
36. JOHNSON, J.H., R.L. GREEN, E.E. OWEN, M.P.TYOR (1960) Chronic portal systemic encephalopathy. *Sth.med. J. (Bgham,Ala.)* 53, 1537-42

37. GÜTGEMANN, A., H.W.SCHREIBER, K.H.SCHRIEFERS, H.PENIN
(1961) Portocavale Anastomose und sogenannte En-
zephalopathie. Dtsch.med.Wschr. 86, 2370-4
38. JONES, J.D. (1961) The results of treatment of portal
hypertension. Brit.J.Surg. 49, 168-73
39. LINTON, R.R., D. ELLIS, J. GEARY (1961) Critical com-
parative analysis of early and late results of
splenorenal and direct portocaval shunts perfor-
med in 169 patients with portal cirrhosis.
Ann.Surg.(Philadelphia) 154, 446-59
40. MARTINI, G., F.STELZNER, W.DÖLLE (1961) Enzephalopathie
nach operativ angelegter portocavaler Anastomose.
Dtsch.med.Wschr. 86, 461-5
41. SHERLOCK, S., A.E.READ, J.LAIDLAW (1961) Neuropsychia-
tric complications of portacaval anastomosis.
Lancet I, 961-3
42. WALKER, R.M., C.SHALDON, K.D.J.VOWLES (1961) Late re-
sults of portacaval anastomosis. Lancet II, 727-30
43. WANTZ, G.E., M.A.PAYNE (1961) Experience with portaca-
val shunt for portal hypertension. New Engl.J.Med.
265, 721-8
44. KONCZ, J. (1962) Der Pfortaderhochdruck. Klinische Chi-
rurgie für die Praxis, Bd.3, 779-832. G.Thieme
Verlag, Stuttg.
45. MIKKELSEN, W., F.TURRILL, A.PATTISON (1962) Portacaval
shunt in cirrhosis of liver. Clinical and hemo-
dynamic aspects. Amer.J.Surg. 104, 204-15
46. MOSIMANN, R., P.MAGENAT (1962) Anastomoses portosysté-
miques pour hémorrhagies par rupture de varices
oesophagiennes dans la cirrhose hépatique.
Gastroenterologia (Basel) 98, 87-92
47. GIBSON, J.B. (1963) Encephalopathy after portocaval
shunt. Brit.Med.J. 1, 1652-5
48. HALLENBECK, G., E.WOLLAEGER, M.ADSON, P.GAGE (1963)
Results after portalsystemic shunts in 120 patients
with cirrhosis of the liver. Surg.Gynec.Obstet.116,
435-42

49. ROUSSELOT, L.M., W.F.PANKE, R.F.BONO, A.H.MORENO (1963)
Experiences with portacaval anastomosis. Analysis
of 104 elective end-to-side shunts for the pre-
vention of recurrent hemorrhage from oesophago-
gastric varices (1952-1961). Amer.J.Med.34,297-
307
50. BAHLMANN, H. (1964) Zentralnervöse Störungen nach der
portocavalen Anastomose bei Lebercirrhose.
Dtsch.Med.J. 15, 73-7
51. BOURGEON, R., H.CATALANO, M.GUNTZ (1964) Les résultats
éloignées du traitement chirurgical de l'hyper-
tension portale par derivation portocave.
Rev.int.Hépat.3, Tome XIV, 241-70
52. HIVET, M., P.FOUET, D.COUDARC (1964) Résultats après
deux ans de 33 anastomoses portocaves termino-
laterales. Rev.int.Hépat.3, Tome XIV, 271-6
53. HUNT, A.H. (1964) Résultats des anastomoses pour ob-
struction portale intrahépatique avec un recul
de 5 ans. Rev. int.Hépat.3, Tome XIV, 281-5
54. LORTAT-JACOB, J.-L., J.-N. MAILLARD, C.DUBOIS (1964)
Les résultats éloignés des anastomoses porto-
caves. Rev.int.Hépat.3, Tome XIV, 277-80
55. MARION, P., C.MOINE (1964) Résultats de la chirurgie
de l'hypertension portale (d'après 265 opérations)
Rev.int.Hépat., Tome XIV, 199-219
56. RIDDELL, G., F.WILKINSON (1964) The late results of
portacaval anastomosis.Brit.J.Surg.51, 769-74
57. SCHREIBER, H.W., K.H.SCHRIEFERS, G.ESSER, W.M.BARTSCH
(1964) Spätergebnisse nach 150 direkten porto-
cavalen Anastomosen. Dtsch.med.Wschr.89,2185-91
58. STELZNER, F. (1964) Ist die Gefahr einer hepatoportalen
Enzephalopathie voraussehbar?
Chirurg (Berlin) 35, 201-6
59. TERPSTRA, C.H. (1964) Casuistische Medelingen: een
patient met chronische portocavale encephalopa-
thie. Ned.T.Geneesk 108, 844-9
60. CONN, H. (1961) Ammonia tolerance as an index of por-
tal systemic collateral circulation in cirrhosis.
Gastroenterology 41, 97-106

61. NAKAMURA, T., S.NAKAMURA, T.KONEKO, T.SUZUKI, T.TOKITA, S.ABE (1962) Measurement of extrahepatic shunted blood flow in liver cirrhosis. J.Lab.clin.Med. 60, 889-901
62. STAHL, J., R. BOCKEL, M. IMLER, D. KURTZ, A. FRICK (1961) Ammoniaque et coma hépatique. Rev.méd.Suisse rom.81, 729-63
63. LEIGH, A.D., W.I.CARD (1949) Hepatolenticular degeneration. J.Neuropath.exp.Neurol.8,3, 338-46
64. INOSE, T. (1952) Hepatocerebral degeneration, a special type. J.Neuropath.exp.Neurol. 11,5, 401-8
65. BALTZAN, M.A., J.Olszewski, N.Zervas (1957) Chronic portohepatic encephalopathy. J.Neuropath.exp. Neurol. 16,3, 410-21
66. PANT, S., A.BHARGAVA, M.SINGH, P.DHANDA (1963) Myelopathy in hepatic cirrhosis. Brit.med.J.1,1064-5
67. WITTS, L.J., G.JONES, G.S.ANDREWS (1962) Clinicopathological Conference, British Medical Association Clinical Meeting Proceedings. Brit.med.J. 1, 1198-1201
68. KISSEL, P., G.ARNOULD, P.TRIDON, M.LAXENAIRE (1962) Sur un cas de myélopathie par un shunt portocave. Rev.neurol. 106, 782-6
69. SCOBIE, B.A., W.H.J.SUMMERSKILL (1964) Permanent Paraplegia with cirrhosis. Arch.intern.Med. 113, 805-10
70. GAAG, C., G.QUE (1964) Myelopathie na het aanleggen van een portacava-anastomose bij een patient lijende aan levercirrose. Ned.T.Geneesk. 108, 2215-8
71. DRAKE, A., M.PATTERSON (1964) Chronic permanent encephalomyelopathy following portal systemic shunts. Sth.med.J.(Bgham,Ala.) 57, 617-22
72. BONNET, J.L., S.MASSON, M.HIVET (1963) Encephalopathies after terminolateral portocaval anastomosis. Rev.med.chir.Mal.Foie 38, 211-28
73. LAIDLAW, J., A.E.READ (1963) Electroencephalograph in hepatic encephalopathy. Clin.Sci.24,109-20

74. GARDNER, D.L., A.I.S.MACPHERSON, A.F.J.MALONEY, J.RICHMOND (1964) Leucoencephalopathy after portocaval anastomosis in a patient with hepatic cirrhosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.* 27, 530-5
75. HUNT, A.H., B.R.WHITTARD (1954) Thrombosis of the portal vein in cirrhosis hepatis. *Lancet* I, 281-4
76. BROWN, I.A. (1957) Liver-brain relationships. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., pp. 198
77. Mc.DERMOTT, W.V., H.PALAZZI, G.L.NARDI, A.MONDET (1961) Elective portal systemic shunt. Analysis of 237 cases. *New.Engl.J.Med.* 264, 419-27
78. BERCHTOLD, R. (1961) Über den Pfortaderhochdruck und seine chirurgischen Indikationen (mit einem tier-experimentellen Beitrag über Druck- und Strom-verhältnisse bei portocavalen Anastomosen). *Ergebn.Chir.Orthop.* 43, 246-324
79. LEGER, L., J.-C.PATEL, G.LEMAIGRE, G.CORBELLE (1963) Thromboses portales intrahépatiques après anastomose portocave pour cirrhose. *Presse méd.* 71, 2681-4
80. MURRAY, J., D.MULDER, L.NEBEL (1961) The effects of retrograde portal venous flow following side to side portacaval anastomosis; a comparison with end to side shunts. *J.clin.Invest.* 40, 1413-20
81. RESTREPO, J.E., D.WARREN (1962) Total liver blood flow after portacaval shunts, hepatic artery ligation and 70 per cent hepatectomy. *Ann.Surg.(Philadelphia)*, 156, 719-26
82. WALKER, R. (1954) The place of venous shunts in the treatment of portal hypertension. *Ann.Coll.Surg.England*, 14, 145-57
83. SCHREIBER, H.W. (1962) Zur Pathophysiologie und Chirurgie des Pfortaderhochdruckes. Ein klinisch-experimenteller Beitrag zur Frage: portocavale Seit zu Seit-Anastomose? *Langenbeck's Arch.klin.Chir.* 300, 187-270
84. LONGMIRE, W., D.MULDER, P.MAHONEY, S.MELLINKOFF (1958) Side to side portacaval anastomosis for portal hypertension. *Ann.Surg.(Philadelphia)*, 147, 881-94

85. ATKINSON, M., J.GOLIGHER (1960) Recurrent hepatic coma treated by colectomy and ileorectal anastomosis. Lancet I, 461-4
86. AIMARD, P., G.DEVIC, P.MAILLET (1960) Encephalopathie portocave experimentale chez le chien. Données cliniques. Lyon chir. 56, 700-8
87. FISCHLER, F. (1925) Physiologie und Pathologie der Leber nach ihrem heutigen Stande. J.Springer Verlag
88. PARSONS-SMITH, B.G., W.H.J.SUMMERSKILL, A.M.DAWSON, S. SHERLOCK (1957) The electroencephalograph in liver disease. Lancet II, 867-71
89. BRAGARD, M. (1963) Les données de la littérature sur la survenue des encephalopathies après anastomose portocave chez l'adulte. Rev.méd.-chir.Mal.Foie 38, 229-32
90. REDEKER, A.G., H.M.GELLER, T.B.REYNOLDS (1958) Hepatic wedged pressure, blood flow, vascular resistance and oxygen consumption in cirrhosis before and after end to side portacaval shunt. J.clin.Invest. 37, 606-18
91. REYNOLDS, T.B., W.Mikkelsen, A.Redeker, H.Yamahiro (1962) The effect of a side to side portacaval shunt on hepatic hemodynamics in cirrhosis. J.clin.Invest. 41, 1242-8
92. HOFFMEISTER, H.-E. (1963) Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Leberdurchblutung bei Pfortaderhochdruck. Hippokrates Vlg.,Stuttg. 60 S.
93. NAKAMURA, T S.NAKAMURA, K.TOKITA, M.WATANABE, T.SATO, T.SUZUKI, T.KANEKO (1961) An approach to the measurement of blood flow in intrahepatic shunts in cirrhosis in the liver. J.Lab.clin.Med. 58, 455-67
94. RASKIN, N.H., J.B.Price, R.Fishman (1964) Portal systemic encephalopathy due to congenital intrahepatic shunts. New Engl.J.Med. 270, 225-9
95. BURCHI, R. (1927) Prüfung der Leberfunktion durch Untersuchung der spontanen und provozierten Ammoniamie. Kongr.f.inn.Med. 47, 80-7

96. RIDDELL, A.G., W.V.Mc.DERMOTT (1954) Hepatic coma.
Lancet I, 1263-7
97. SEEGMILLER, J.E., R.SCHWARTZ, C.S.DAVIDSON (1954)
The plasma ammonia and glutamine content in patients with hepatic coma. J.clin.Invest.33,984-8
98. SINGH, I.D., J.A.BARCLAY, W.T.COOKE (1954) Blood ammonia in relation to hepatic coma and the administration of glutamic acid. Lancet I, 1004-7
99. DASTUR, D.V., R.SESHADRI, V.R.TALAGERI (1963) Liver-brain relationships in hepatic coma.
Arch.intern.Med. 112, 899-916
100. Mc.CANN, W.J. (1961) Extracorporeal ion exchange circuits in the treatment of hepatic coma.
N.Y.St.J.Med. 61, 879-84
101. SINGH, I.D., S.KUMAR, K.WIG, H.SINGH, R.SACHAR (1963)
Blood and cerebrospinal fluid ammonia and glutathione levels in liver disease and the effect of intravenous glutamate on these levels.
Indian J.med.Res. 51, 1080-7
102. TYOR, M.P., H.O.SIEKER (1959) Biochemical, blood gas and peripheral circulatory alterations in hepatic coma. Amer.J.Med. 27, 50-9
103. STABENAU, J.R., K.S.WARREN, D.P.RALL (1959) The role of pH-gradient in the distribution of ammonia between blood and cerebrospinal fluid, brain and muscle. J.clin.Invest. 38, 373-83
104. SCHWAB, M., H.DAMASCHKE (1962) Atmung, Säure-Basengleichgewicht und Ammoniak/Ammonium im Blut und Liquor cerebrospinalis bei Lebercirrhose.
Klin.Wschr. 40, 184-99
105. MOORE, E.W., G.STROHMEYER, T.CHALMERS (1963) Distribution of ammonia across the blood cerebrospinal fluid barrier in patients with hepatic failure.
Amer.J.Med. 35, 350-62
106. SNELL, A.M., H.R.BUTT (1941) Hepatic coma, observations bearing on its nature and treatment.
Trans.Ass.Amer.Phycns 56, 321-9

107. DENT, C.E., J.M.WALSHE (1951) Aminoacid metabolism in liver disease. Ciba Foundation, Symposium (Liver disease), 22-31
108. FLOCK, E.V., M.A.BLOCK, J.GRINDLAY, F.MANN, J.BOLLMANN (1953) Changes in free amino acids of brain and muscle after total hepatectomy. J.biol.Chem.200, 529-36
109. WALSHE, J.M. (1953) Disturbances of aminoacid metabolism following liver injury. Quart.J.Med. 22, 483-505
110. BESSMANN, S.P., A.N.Bessmann (1955) The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with a hypothesis for the mechanism of hepatic coma. J.clin.Invest. 34, 622-8
111. NORDMANN, J., R.NORDMANN (1957) les acides du cycle tricarboxylique en chimie clinique. Clin.Chem. 3, 462-506
112. IBER, F.L., H.ROSEN, S.M.LEVENSON, T.C.CHALMERS (1957) The plasma amino acids in patients with liver failure. J.Lab.clin.Med. 50, 417-25
113. DASTUR, D.K. (1961) Hepatic coma. A review and appraisal of the physiological and biochemical mechanisms. Arch.intern.Med. 108, 136-55
114. RENNINGER, W., F.HARTMANN, W.RUGE (1963) Phenolic acid and indole excretion in feces and urine in dogs following portacaval anastomosis before and after protein load. Dtsch.Arch.klin.Med. 209, 166-91
115. DELAY, M., T.LEMPERIERE, D.WIDLOCHER, R.RONDOT (1959) Comas hépatiques transitoires chez un alcoolique chronique avec anastomose portocave congenitale, évolution démentielle. Presse méd., T.67, No.1,29
116. LAIDLAW, J., A.E.READ, S.SHERLOCK (1961) Morphine tolerance in hepatic cirrhosis. Gastroenterology 40, 389-96
117. BICKFORD, R.G., H.R.BUTT (1955) Hepatic coma, the EEG-pattern. J.clin.Invest. 34, 790-9
118. PHILLIPS, G.B., R.SCHWARTZ, G.J.GABUZDA, C.S.DAVIDSON (1952) The syndrome of impending hepatic coma in

- patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. New Engl.J.Med.247,239-46
119. LAIDLAW, J., A.E.READ (1963) Electroencephalograph in hepatic encephalopathy. Clin.Sci. 24, 109-20
120. FOLEY, J.M., C.W.WATSON, R.D.ADAMS (1950) Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. Trans.Amer.neurol.Ass. 75, 161-4
121. Mc.DERMOTT, W.V., M.VICTOR, W.POINT (1962) Exclusion of the colon in the treatment of hepatic encephalopathy. New Engl.J.Med. 267, 850-4
122. BOUDIN, G., J.BARBIZET, S.BRION, M.HIVET, S.MASSON (1959) Epilepsie subintrante et grande insuffisance hepatique. Etude clinique, electrique et anatomique de 6 cirrhoses alcooliques ascitiques avec etat de mal. Bull.Soc.Méd.Paris 75, 301-13
123. DUARTE, L.A., C.MANSO, S.F.GOMES DA COSTA, M.E.RELVAS, M.J.HALPERN (1960) Estudo da acção dos acidos glutâmico e γ -aminobutirico en casos de insuficiência hepatica. Gaz.méd.port. 13, 653-66
124. TOBE, B. (1961) The metabolism of the volatile amines. II. Observations on the use of l-arginine-l-glutamate in the therapy of acute hepatic encephalopathy. Canad.med.Ass.J. 85, 591-603
125. HEILMEYER, L. (1962) Einige neue lebensrettende Methoden in der inneren Medizin (Extracorporale Dialyse beim Coma hepaticum). Münch.med.Wschr. 104, 157-63
126. MACBETH, W.A.A.G., E.H.KASS, W.V.Mc.DERMOTT (1965) Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with Lactobacillus acidophilus. Lancet I, 399-403
127. LEGER, L., M.FOURESTIER, P.Détrie, J.-Y.NEVEUX (1963) Treatment of portacaval encephalopathy by exclusion or total resection of the colon. Presse méd. 71, 2181-4
128. DIENST, S.G. (1964) Treatment of progressive ammonia intoxication by exclusion of the colon. New Engl.J.Med. 270, 555-6

129. SCHERER, H.J. (1933) Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber- und Gehirnveränderungen.
Virchows Arch. 288, 333-45
130. BAKER, A.B. (1949) The central nervous system in hepatic disease. J.Neuropath.exp.Neurol.8, 283-94
131. NÖTZEL, H., C.OSTER (1957) Über Gehirnveränderungen bei Lebererkrankungen.
Beitr.path.Anat. 118, 325-38
132. KALM, H. (1958) Auswirkungen chronischer Lebererkrankungen auf Funktion und Struktur des Gehirns.
Gastroenterologia (Basel) 90, 259-70
133. VON BRAUNMÜHL, A. (1930) Die Rinden-Markkomponente im anatomischen Bild der Wilson-Pseudosklerosegruppe. Z.ges.Neurol.Psychiat. 130, 1-65
134. MANN, J.D., J.L.BOLLMANN, K.A.HUIZENGA, T.FARRAR, J.H.GRINDLAY (1954) Blood ammonia, experimental and clinical study in abnormalities of the liver and portal circulation. Gastroenterology 27, 399-410
135. LIVERSEDGE, L.A., M.D.RAWSON (1966) Myelopathy in hepatic disease and portosystemic venous anastomosis. Lancet I, 277-9
136. STABLES, D.P., B.LEVIN, G.A.ELLIOT, D.J.DU PLESSIS (1966) Colonic exclusion for chronic portal-systemic encephalomyelopathy.
Ann.Int.Med.(Lancaster) 65, 326-9
137. WALKER, J.G., A.EMLYN-WILLIAMS, A.CRAIGIE, V.M.ROSENDER, A.AGNEW, S.SHERLOCK (1965) Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy by surgical exclusion of the colon. Lancet II, 861-6

Für die Überlassung des Themas und die vielen wertvollen Anregungen und Ratschläge danke ich sehr herzlich Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Michel (Oberarzt an der II. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin im Krankenhaus Westend).

Weiterhin möchte ich Herrn Oberarzt Dr. med. E. Ketz für seine vielfältige Hilfe bei der neurologischen Untersuchung danken.

Lebenslauf

Ich wurde am 20. 8. 1941 als Tochter des kaufmännischen Angestellten Hans Waßhausen und seiner Ehefrau Herta Waßhausen in Berlin geboren.

Vom 1. 9. 1947 bis zum 31. 3. 1953 besuchte ich die Volksschule in Berlin und trat dann in die Oberschule wissenschaftlichen Zweiges (Droste-Hülshoff-Schule, Berlin) ein. Dort bestand ich am 15. Februar 1960 mein Abitur. Danach besuchte ich einen halbjährigen Handelsschullehrgang an der Rackow-Schule, Berlin.

Am 27. 10. 1960 wurde ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Hier bestand ich im Herbst 1961 das Vorphysikum, am 20.8.63 das Physikum und am 28. 2. 1967 das medizinische Staatsexamen.

